(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle

Bureau international



(43) Date de la publication internationale 27 septembre 2001 (27.09.2001)

PCT

(10) Numéro de publication internationale WO 01/70772 A2

(51) Classification internationale des brevets⁷:
C07K 14/00

(21) Numéro de la demande internationale :

PCT/

PCT/FR01/00872

- (22) Date de dépôt international: 22 mars 2001 (22.03.2001)
- (25) Langue de dépôt :

français

(26) Langue de publication :

français

- (30) Données relatives à la priorité : 00/03711 23 mars 2000 (23.03.2000) FR
- (71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) : PIERRE FABRE MEDICAMENT [FR/FR]; 45 place Abel Gance,

92100 Boulogne-Billancourt (FR).

- (72) Inventeurs; et
- (75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement): KLINGUER-HAMOUR, Christine [FR/FR]; Route de Chez Diossaz, Licu dit "Les Gotables", F-74570 Groisy (FR). CORVAIA, Nathalie [FR/FR]; Résidence "Les

Chênes", 32, rue des Chênes, F-74160 St. Julien en Genevois (FR). **BECK**, **Alain** [FR/FR]; 503, route du Poirier à l'Ane, F-74160 Collonges sous Salève (FR). **GOETSCH**, **Liliane** [FR/FR]; route de Bonneville, F-74130 Ayze (FR).

- (74) Mandataires: MARTIN, Jean-Jacques etc.; Cabinet Regimbeau, 20, rue de Chazelles, F-75847 Paris Cedex 17 (FR).
- (81) États désignés (national): AU, BR, CA, CN, JP, MX, US, ZA.
- (84) États désignés (régional): brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR).

Publiée:

 sans rapport de recherche internationale, sera republiée dès réception de ce rapport

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

(54) Title: MOLECULE OF PHARMACEUTICAL INTEREST COMPRISING AT ITS N-TERMINAL A GLUTAMIC ACID OR A GLUTAMINE IN THE FORM OF A PHYSIOLOGICALLY ACCEPTABLE STRONG ACID

(54) Titre: MOLECULE D'INTERET PHARMACEUTIQUE COMPORTANT EN SON EXTREMITE N-TERMINALE UN ACIDE GLUTAMIQUE OU UNE GLUTAMINE SOUS FORME DE SEL D'ADDITION D'ACIDE FORT PHYSIOLOGIQUE-MENT ACCEPTABLE

(57) Abstract: The invention concerns a molecule of pharmaceutical interest, preferably a major histocompatibility complex (MHC) ligand, comprising a glutamic acid or a glutamine at its N-terminal, in the form of a physiologically acceptable addition salt, and a vaccine comprising such a ligand.

(57) Abrégé: La présente invention a pour objet une molécule d'intérêt pharmaceutique, de préférence un ligand du Complexe Majeur d'Histocompatibilité (CMH), comportant un acide glutamique ou une glutamine à son extrémité N-terminale, qui se présente sous forme de sel d'addition d'acide fort physiologiquement acceptable, ainsi qu'un vaccin comprenant un tel ligand.

25

30

MOLECULE D'INTERET PHARMACEUTIQUE COMPORTANT EN SON EXTREMITE N-TERMINALE UN ACIDE GLUTAMIQUE OU UNE GLUTAMINE SOUS FORME DE SEL D'ADDITION D'ACIDE FORT PHYSIOLOGIQUEMENT ACCEPTABLE

La présente invention a pour objet une molécule d'intérêt pharmaceutique, de préférence un ligand du Complexe Majeur d'Histocompatibilité (CMH), comportant un acide glutamique ou une glutamine à son extrémité N-terminale, qui se présente sous forme de sel d'addition d'acide fort physiologiquement acceptable, ainsi qu'un vaccin comprenant un tel ligand.

La vaccination est un moyen efficace de prévenir ou de réduire les infections virales ou bactériennes. Les antigènes vaccinaux administrés seuls chez l'hôte ne sont souvent pas assez immunogéniques pour induire une réponse immunitaire, et doivent donc être associés à un adjuvant ou couplés à une protéine porteuse pour induire (ou augmenter) leur immunogénicité. Dans ces conditions, seules une réponse immune de type humorale peut être induite. Or, dans le cadre d'une thérapie antivirale, la génération de lymphocytes T cytotoxique (CTL) capables de reconnaître et de détruire le virus est de toute importance (Bachmann et al., Eur. J. Immunol., 1994, 24, 2228-2236; Borrow P., J. Virol. Hepat., 1997, 4, 16-24), comme l'attestent de nombreuses études montrant in vivo, le rôle protecteur des réponses dirigées contre les épitopes viraux (Arvin AM, J. Inf. Dis., 1992, 166, S35-S41; Koszinowski et al., Immunol. Lett., 1987, 16, 185-192).

L'importance des réponses CTL et T auxiliaire a également été bien décrite pour des vaccins contre les parasites comme Plasmodium falciparum, l'agent responsable de la Malaria (Le et al, *Vaccine*, 1998, <u>16</u>, 305-312).

Le rôle primordial des réponses CTL a aussi été fortement documenté dans les réponses antitumorales notamment celles dirigées contre les cellules de mélanome (revue dans Rivoltini et al., *Crit. Rev. Immunol.*, 1998, 18, 55-63). Le ou les épitopes CTL (séquences peptidiques interagissant avec les molécules de classe I et présentés aux lymphocytes T CD8+) ont été définis pour plusieurs antigènes. Cependant, la difficulté réside dans la génération de CTL *in vivo*, due à la faible immunogénicité de ces peptides (Melief, *Adv. Cancer Res.*, 1992, 58, 143-175; Nandaz et Sercaz, *Cell*, 1995, 82, 13-17).

De nombreux ligands du CMH (Classe I et II) et notamment des peptides épitopes CTL ont été identifiés (HG Rammensee et al, *Immunogenetics*, 1999, <u>50</u>, 213) et certaines de leurs séquences sont accessibles sur internet dans des bases de données publiques. On peut citer notamment les bases SYFPEITHI (http://www.uni-tuebingen.de/uni/kxi/) et MHCPEP (http://wehih.wehi.edu.au/mhcpep/). De même, des super-types des principaux HLA ont été décrits (Sette et al, *Immunogenetics*, 1999, 50, 201-212).

L'intérêt de ces ligands du CMH est confirmé par le nombre croissant d'études cliniques chez l'homme de ces composés en tant que candidats vaccins contre différentes pathologies et notamment comme vaccins anti-mélanome (épitopes m27-25 MART 1, g209-217, g280-288, gp100, MAGE 3), comme vaccin anti-HIV (Klinguer et al, *Vaccine*, 2000, <u>18</u>, 259-267) ou encore comme vaccins anti-HBV de types lipopeptides anti-HBV (Livingston et al, *J. Immunol.*, 1999, <u>162</u>, 3088-3095).

Toutefois, la difficulté de ces études réside dans le fait que les peptides utilisés sont difficiles à conserver avant leur administration aux patients, ce qui peut mener à une réduction de leur pouvoir vaccinal, et à une dégradation plus rapide in vivo.

Pour stabiliser un peptide à usage pharmaceutique ayant un acide glutamique ou une glutamine en N-terminal sous une forme de sel compatible avec une administration chez l'homme, la stratégie habituellement utilisée par l'homme du métier est de synthétiser le dérivé pyroglutamique de ce peptide, comme l'illustrent les deux exemples ci-dessous de la Buséréline et de la Gonadoréline (analogues du LH-RH, Pharmacopée européenne, 1999):

Buséréline

10

15

20

. 3

Gonadoréline

Ceci permet par ailleurs d'augmenter la demi-vie du peptide en limitant sa dégradation protéolytique par des N-aminopeptidases.

Toutefois, lorsque cette méthode est utilisée pour stabiliser un ligand du CMH comme le décapeptide ELA (épitope CTL de séquence ELAGIGILTV et de formule C₄₅H₈₀N₁₀O₁₄ = 985 Da), le dérivé PyrELA obtenu (de séquence PyrELAGIGILTV et de formule C₄₅H₇₈N₁₀O₁₃ = 967 Da), ne présente plus l'activité 10 vaccinale recherchée et est notamment quasiment inactif d'un point de vue réponse CTL. Cette modification de structure est pourtant mineure : il s'agit de la cyclisation de la fonction α-amino N-terminale de l'acide glutamique avec sa propre fonction γ-carboxylique et perte d'une molécule d'eau. En effet, les peptides présentant un acide aminé de type acide glutamique (Glu, E) ou glutamine (Gln, Q) à leur extrémité N-terminale se cyclisent avec la fonction acide γ-carboxylique libre pour former un pyroglutamate selon la réaction définie ci-dessous :

$$R \rightarrow 0$$
 $R \rightarrow 0$
 $R \rightarrow 0$
 $R \rightarrow 0$
 $R \rightarrow 0$
 $R \rightarrow 0$

Acide glutamique : X = OH Glutamine : X≈NH₂

pyroglutamate

L'absence d'activité vaccinale pour ces peptides est d'autant surprenante que la diminution de masse entre le décapeptide ELA et le dérivé PyrELA obtenu est de 20 18 Daltons seulement, tout le reste de la structure demeurant inchangé :

4

Il a aussi été constaté que la synthèse d'un autre dérivé du peptide ELA acétylé sur la fonction amine de l'acide glutamique de manière à empêcher la cyclisation en pyroglutamate (peptide AcELA, de séquence AcELAGIGILTV et de formule C₄₇H₈₂N₁₀O₁₅ = 1027 Da, voir ci-dessus) permet de résoudre le problème de stabilité mais fait perdre toute activité vaccinale, et notamment les activités de génération de cellules CTL, au dérivé AcELA ainsi obtenu.

Cette réaction d'acétylation est pourtant une modification mineure de la structure du peptide classiquement utilisé par l'homme du métier pour améliorer la stabilité d'un peptide (Brinckerhoff et al, Int. J. Cancer, 1999, <u>83</u>, 326) : il s'agit du remplacement d'un des protons de la fonction NH₂ N-terminale par un groupe acétyle CH₃CO avec une faible augmentation de masse (42 Da sur 985 Da), tout le reste de la structure demeurant inchangé.

10

15

20

25

De même, Elliott et al (Vaccine, 1999, 17, 2009-2019)) ont décrit des problèmes de stabilité d'épitopes CTL contenant des méthionines (oxydation en sulfoxide) ou des acides glutamiques en position N-terminale (peptide EEGAIVGEI, dérivé de la protéine Influenza NSP-1 du virus de la grippe (acides aminés 152-160) et correspondant à un épitope CTL de souris H-2Kk restreint). Il a été constaté que ce peptide se cyclise spontanément en pyroglutamate (30 % en 2 mois) lorsque qu'il est formulé avec une solution adjuvante de type Montanide ISA 720. Les auteurs soulèvent le problème que cette dégradation pose par rapport à l'activité vaccinale recherchée, sans y apporter de solution.

En outre, la quasi totalité des peptides obtenus par synthèse chimique sont purifiés par HPLC en phase inverse à l'aide d'éluants contenant de l'acide trifluoroacétique (TFA) avant d'être lyophilisées. Les peptides purifiés obtenus sont

5

chargés positivement et se trouvent sous forme de sel de trifluoroacétate (RNH₃⁺,CF₃CO₂). La quantité de trifluoroacétate et d'acide trifluoroacétique résiduel est en général proportionnelle au nombre d'acides aminés basiques (Lysine, Arginine et Histidine) contenus dans la séquence ainsi que de la fonction amine de 5 l'acide aminé N-terminal. Les peptides sous forme de trifluoroacétate sont couramment utilisés pour des expérimentations pré-cliniques in vitro et in vivo chez l'animal. Pour un usage pharmaceutique chez l'homme, cette forme de sel n'est toutefois pas acceptée en particulier lors des dernières étapes de purifications parce que l'acide trifluoroacétique fait partie d'une classe de solvant (classe IV) dont la toxicologie n'est pas parfaitement documentée (Leblanc et al, STP Pharma, 1999, 9, 334-341). Ainsi, aucun des peptides ayant obtenu une autorisation de mise sur le marché (Somatostatine, Tétracoside, Desmopressine, Calcitonine, Buséréline, Gonadoreline, etc...) ne l'a été sous forme de trifluoroacétate, comme on peut le constater dans les monographies de la pharmacopée européenne (Ph. Eur. 1999), mais plutôt sous forme d'acétate. La quantité d'acide trifluoroacétique résiduel tolérée dans ces peptides est d'ailleurs extrêmement limitée.

Par ailleurs une étude récente (Cornish et al., Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab., 1999, 277, E779-E783) a montré que plusieurs peptides synthétiques (Amyline, Calcitonine) sous forme de trifluoroacétate sont toxiques pour des cellules en culture (ostéoblastes et chondrocytes).

20

30

Une solution pour résoudre ces différents problèmes de toxicité de l'acide trifluoroacétique a été proposée par Marchand et al (Int. J. Cancer, 1999, 80, 219-230), qui rapportent les résultats d'une étude clinique démontrant une régression tumorale chez des patients atteints d'un mélanome. Le principe actif utilisé est le nonapeptide MAGE-3 de séquence EVDPIGHLY (SEQ ID N° 273), qui possède un acide glutamique en N-terminal. Le peptide a été utilisé chez les patients sous forme d'acétate qui est la forme utilisée dans la quasi totalité des peptides administrés à l'homme.

Néanmoins, l'acide acétique est un acide faible, qui confère une instabilité accrue au peptide. Ceci oblige les investigateurs à conserver le peptide à -80°C (azote liquide) sous forme lyophilisée et à le resolubiliser extemporanément juste avant l'injection, ce qui implique une chaîne du froid très contraignante.

6

La présente invention se propose de résoudre ces problèmes d'instabilité structurelle, de conservation dans le temps, de toxicité et d'activité biologique.

En effet, il a été constaté que, de façon surprenante, les molécules d'intérêt pharmaceutique, en particulier les ligands du CMH, possédant un acide glutamique ou une glutamine à leur extrémité N-terminale peuvent être stabilisées sous forme de sel d'addition d'un acide fort, et que ceci permet à la fois de maintenir l'activité biologique, d'obtenir une conservation aisée du peptide ou analogue sous une forme stable, qui permet son utilisation thérapeutique chez l'homme.

Par « molécule d'intérêt pharmaceutique », on entend en particulier les ligands du CMH, les molécules naturelles ou synthétiques présentant un épitope pour la génération d'anticorps, les molécules dérivées de ligands de récepteurs, et présentant une activité agoniste ou antagoniste par rapport à ces récepteurs, ou possédant une activité antibiotique, antifongique, ou antiviral. Les molécules d'intérêt thérapeutique selon l'invention sont toutes caractérisées en ce qu'elles possèdent un acide glutamique ou une glutamine à leur extrémité N-terminale. Les molécules d'intérêt pharmaceutique préférées selon la-présente invention sont les ligands du CMH.

10

20

25

30

La présente invention a ainsi en particulier pour objet un ligand du CMH comportant en son extrémité N-terminale un acide glutamique ou une glutamine, caractérisé en ce qu'il se présente sous forme de sel d'addition d'un acide fort physiologiquement acceptable.

Le sel d'addition d'acide fort physiologiquement acceptable peut notamment être choisi parmi les sels d'addition avec les acides forts minéraux ou organiques.

Il est préférentiellement choisi parmi le méthanesulfonate (ou mésilate), le chlorhydrate, le bromhydrate, le sulfate, le nitrate et le phosphate et plus préférentiellement parmi le chlorhydrate, le sulfate, le nitrate et le méthanesulfonate.

Ces sels d'addition d'acide fort sont physiologiquement acceptables pour une utilisation thérapeutique chez l'homme. Par exemple, la Protamine (obtenue par extraction du sperme ou de la laitance de poisson et qui nécessite un sel d'acide fort pour être solubilisée) est enregistrée sous forme de chlorhydrate d'une part et sous forme de sulfate d'autre part (Ph Eur, 1999).

7

Les ligands du CMH au sens de la présente invention sont notamment les ligands du CMH de classe I et II. Le CMH est un groupe important de protéines impliquées dans la présentation des antigènes aux lymphocytes T. Les molécules du CMH de classe I sont des protéines membranaires intégrales que l'on trouve sur toutes les cellules nucléées et les plaquettes. Les molécules du CMH de classe II, sont exprimées sur les cellules B, les macrophages, les monocytes, les cellules présentatrices d'antigène et certaines cellules T. Les cellules B sont des qui sous forme mature présentent à leur surface lymphocytes, immunoglobulines faisant fonction de « récepteur pour l'antigène ». Les cellules T sont des lymphocytes qui expriment leur récepteur pour l'antigène (TcR) et se différencient en 2 sous-populations : les cellules T auxiliaires (Th ou T helper) et les cellules T cytotoxiques (CTL). Les cellules Th aident les cellules B à se diviser, à se différencier et à produire des anticorps. La majorité des Th sont CD4+ (marqueur de surface spécifique) et reconnaissent l'antigène présenté à la surface des cellules présentant l'antigène, en association avec les molécules de classe II du CMH. Les cellules T cytotoxiques sont capable de détruire les cellules cibles infectées par des virus ou des cellules allogéniques. La majorité sont CD8+ et reconnaissent l'antigène associé avec les molécules du CMH de classe I à la surface de la cellule cible. La reconnaissance de l'antigène s'effectue par formation d'un complexe comprenant en particulier la molécule du CMH présentant un ligand du CMH, et le récepteur de la cellule T (TCR).

10

20

25

30

Les molécules d'intérêt pharmaceutiques, en particulier les ligands du CMH selon la présente invention, peuvent être choisies parmi les molécules naturelles ou synthétiques, et entre autres, parmi les protéines, les peptides, les constructions polypeptidiques multi-épitopiques, ou des analogues de peptides du type pseudopeptides, rétro-inverso, peptoïdes, les peptido-mimétiques, les lipopeptides. Ces molécules peuvent également être constituées en partie d'une chaîne peptidique, avec le remplacement de certains acide aminés par des analogues d'acides aminés, ou présentant des ramifications. Ces molécules peuvent également présenter les diverses modifications qui sont observées sur les protéines ou peptides naturels (par exemple O- ou N-glycosylation).

Dans une forme de réalisation préférée de l'invention, les ligands du CMH selon la présente invention sont choisis parmi les épitopes CTL, c'est-à-dire qui

permettent la génération de lymphocytes T cytotoxiques et notamment parmi ceux qui se présentent sous forme d'octapeptide, de nonapeptide ou de décapeptide.

Le ligand du CMH peut aussi être choisi parmi les ligands décrits dans les bases de données SYFPEITHI ou MHCPEP, précédemment citées, et qui comportent en leur extrémité N-terminale un acide glutamique ou une glutamine.

Ce ligand peut notamment être choisi parmi les ligands du CMH (ligands des molécules du CMH de classe I ou II) compris dans le groupe constitué des peptides correspondant aux séquences SEQ ID N° 1 à SEQ ID N° 694.

Dans une forme de réalisation de l'invention encore plus particulièrement 10 préférée, il est choisi parmi les peptides suivants :

	Noms	Séquences	HLA	SEQ ID N°
	ELA MART-1 26-35 A27L	ELAGIGILTV	A2	81
	ELA MART-1 26-35	EAAGIGILTV	A2	112
20	MAGE-1 161-169	EADPTGHSY	A1	2
	MAGE-3 168-176	EVDPIGHLY	-A1	273
	HER-2/neu 950-958	ELVSEFSRM	A2	110
	HCV-1 env E 66-75	QLRRHIDLLV	A2	464
	NY-ESO-1 155-163	QLSLLMWIT	A2	466
	HIV nef 73-82	QVPLRPMTYK	A3	567
	Influenza NP 380-388	ELRSRYWAI	B8	106
	HIV gag p24 262-270	EIYKRWIIL	B8	10
	HIV gag p17 93-101	EIKDTKEAL	B8	692
	Influenza NP 339-347	EDLRVLSFI	B*370	1 257
25	EBNA 6 130-139	EENLLDFVRF	B*440	3 568

Les ligands selon l'invention peuvent aussi être choisis parmi les constructions polypeptidiques multiépitopiques présentant un acide aminé de type acide glutamique (Glu, E) ou glutamine (Gln, Q) à l'extrémité N-terminale tel que le peptide suivant (SEQ ID N° 695) :

30 NEF 117 EWRFDSRLAFHHVAREHPEYFNKNK(Palm)NH₂ (lipopeptide anti-HIV en phase clinique I: Klinguer, et al, *Vaccine*, 1999, 18, 259-267).

Les analogues de peptides peuvent être choisis parmi ceux décrits dans la demande FR276307 qui comportent en leur extrémité N-terminale un acide glutamique ou une glutamine.

De façon la plus préférée, l'invention concerne le ligand du CMH de séquence ELAGIGILTV, sous forme sulfate ou, de façon encore plus préférée, sous forme chlorhydrate.

L'invention concerne encore une composition pharmaceutique comprenant au moins une molécule d'intérêt pharmaceutique selon l'invention.

Cette composition pharmaceutique peut notamment être destinée au traitement de différentes immunopathologies: l'immunodéficience, les maladies auto-immunes, les hypersensibilités, les allergies ou pour éviter les rejets de greffes. Selon la molécule utilisée, une composition selon l'invention peut également être utilisée dans un but antibiotique, antiviral ou antifongique, ou peut être destinée au traitement de maladies liées à des dérèglements hormonaux, ou à des maladies du système nerveux central.

10

15

20

25

30

Les compositions selon l'invention peuvent aussi être utilisées dans le domaine vétérinaire. En effet, les mêmes problèmes d'instabilité structurelle, de conservation dans le temps, de toxicité et d'activité qui se posent pour la préparation de préparations vétérinaires comprenant un peptide ou une molécule possédant un acide glutamique ou une glutamine à leur extrémité N-terminale, peuvent être résolus en utilisant des sels d'addition d'acides forts pour stabiliser lesdits peptides ou molécules.

Parmi les compositions pharmaceutiques selon l'invention, une composition préférée consiste en un vaccin caractérisé en ce qu'il comprend au moins un ligand du CMH selon l'invention, se présentant sous la forme de sel d'addition d'acide fort physiologiquement acceptable, tel que défini ci-dessus.

Ce vaccin peut comprendre en outre au moins un adjuvant, notamment choisi parmi les sels d'Aluminium (Alum) ou de Calcium, les protéines OmpA d'entérobactérie, le toxoïde tétanique (TT), le toxoïde diphtérique (DT), le CRM197 (matériel à réactivité croisée), PLGA, ISCOM, Montanide ISA 720, les ammoniums quaternaires aliphatiques, le MPL-A, le Quil-A, les CpG, la Leif, la toxine cholérique (CT), la LT (LT pour « Heat labile enterotoxin » entérotoxine labile à la chaleur) ou les versions détoxifiées de la CT ou la LT.

10

Dans une forme préférée de l'invention, le vaccin comprend en outre, un composé porteur mélangé ou couplé audit ligand.

De préférence, ledit composé porteur est choisi dans le groupe de peptide comprenant les anatoxines, notamment le toxoïde diphtérique (DT) ou le toxoïde tétanique (TT), les protéines dérivées du streptocoque (comme la protéine de liaison à la séralbumine humaine, appelée "BB" décrite dans WO96/14415), les protéines membranaires OmpA (pour "Outer Membrane Protein de type A") et les complexes de protéines de membranes externes (OMPC), les vésicules de membranes externes (OMV) ou les protéines de choc thermique (« Heat Shock Protein » ou HSP).

Avantageusement, ledit composé porteur est couplé de façon covalente avec le ligand. On entend désigner par « couplage », aussi bien un couplage effectué par voie chimique entre les deux composés, qu'un couplage biologique, par recombinaison génétique, tel que défini ci-dessous.

10

15

20

30

Ainsi, selon l'invention, il est possible d'introduire un ou plusieurs éléments de liaison, notamment des acides aminés pour faciliter les réactions de couplage entre le composé porteur et l'antigène ou l'haptène, en-particulier lorsqu'ils sont de nature peptidique, le couplage covalent de l'antigène ou l'haptène pouvant être réalisé à l'extrémité N ou C terminale du composé porteur.

Les réactifs bifonctionnels permettant ce couplage sont déterminés en fonction de l'extrémité du composé porteur choisi et de la nature de l'antigène ou l'haptène à coupler. Ces techniques de couplage sont bien connues de l'homme du métier.

Les conjugués issus d'un couplage de peptides peuvent être également préparés par recombinaison génétique. Le peptide hybride (conjugué) peut en effet être produit par des techniques d'ADN recombinant par insertion ou addition à la séquence d'ADN codant pour le composé porteur, d'une séquence codant pour le ou les peptides antigènes, immunogènes ou haptènes. Ces techniques de préparation de peptide hybride par recombinaison génétique sont bien connues de l'homme du métier (cf. par exemple Makrides, 1996, *Microbiologicals Reviews*, 60, 512-538).

De préférence, ledit composé porteur est une protéine dérivée du streptocoque ou une protéine de membrane OmpA d'entérobactérie, notamment de *Klebsiella pneumoniae*, ou l'un de ses fragments.

11

Le ligand selon l'invention associé éventuellement à un composé porteur peut être incorporé dans des vecteurs choisis parmi les liposomes, les virosomes, les nanosphères, les microcapsules ou les biovecteurs. L'homme du métier sait choisir le vecteur approprié en fonction du but recherché (protection du ligand éventuellement associé à un composé porteur ou un adjuvant de la dégradation, ciblage de cellules d'intérêt, recherche d'une pénétration du matériel contenu dans le vecteur à l'intérieur de cellules cibles...).

Une forme de réalisation de l'invention concerne notamment un vaccin antimélanome caractérisé en ce qu'il comprend au moins un peptide ELAGIGILTV (SEQ ID N° 81) sous forme de chlorhydrate ou de sulfate.

Une autre forme a pour objet un vaccin anti-mélanome caractérisé en ce qu'il comprend au moins un peptide ELAGIGILTV (SEQ ID N° 81) sous forme de chlorhydrate ou de sulfate et en outre une protéine OmpA d'entérobactérie.

On peut également développer des vaccins selon l'invention pour une utilisation dans le domaine vétérinaire, les problèmes identiques d'instabilité structurelle, de conservation dans le temps, de toxicité et d'activité pouvant être résolus de la même façon.

15

20

25

30

L'invention a encore pour objet, une méthode de diagnostic in vitro de pathologies associées à la présence dans l'organisme d'un patient, de ligands du CMH pouvant interagir avec des molécules du CMH, et susceptibles d'être directement ou indirectement impliqués dans le processus de développement de ces pathologies chez l'homme ou l'animal, caractérisée en ce qu'elle comprend les étapes de :

- mise en contact d'un échantillon biologique provenant d'un patient, notamment du sang ou tout échantillon biologique susceptible de contenir des lymphocytes, avec un ligand du CMH selon l'invention, dans des conditions permettant la formation d'un complexe binaire entre ledit ligand du CMH et les molécules de CMH présentes dans ledit échantillon, et la réaction entre ledit complexe binaire et les récepteurs des cellules T susceptibles d'être présentes dans ledit échantillon biologique.
- détection in vitro du complexe ternaire CMH ligand du CMH récepteur T, susceptible d'être formé à l'étape précédente.

Les méthodes de diagnostic selon l'invention sont avantageusement réalisées de la façon suivante :

incubation dudit échantillon biologique avec des ligands de CMH selon l'invention, lesdits ligands de CMH étant fixés sur un support solide, notamment à l'intérieur de puits de plaques de microtitration de type de celles habituellement utilisées pour la mise en œuvre de techniques de détection ou dosage bien connues sous le nom d'ELISA (Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay),

- incubation des éléments fixés sur le support solide, après une éventuelle étape de rinçage, avec un milieu contenant des anticorps, notamment des anticorps anti-complexe ternaire selon l'invention, marqués (notamment de manière radioactive, enzymatique ou fluorescente), ou susceptibles d'être reconnus à leur tour par un réactif marqué,
- détection des anticorps marqués restés respectivement liés aux complexes ternaires lors de l'étape d'incubation précédente.

Des étapes de rinçage-sont avantageusement effectuées entre les différentes étapes de ce procédé. L'homme du métier sait définir les différentes conditions d'incubation, ainsi que les méthodes de détection des complexes CMH – ligand du CMH – récepteur T, l'utilisation d'anticorps n'étant qu'une méthode parmi d'autres.

L'invention a également pour objet les nécessaires ou kits pour la mise en œuvre de méthodes de diagnostic *in vitro* telles que décrites ci-dessus, comprenant :

- un ligand du CMH selon l'invention;

5

10

15

20

25

- éventuellement des réactifs pour permettre la formation d'une réaction immunologique entre ledit ligand, les molécules du CMH et les récepteurs des cellules T éventuellement présents dans l'échantillon biologique;
- éventuellement des réactifs permettant de détecter le complexe ternaire selon l'invention, qui a été produit à l'issue de la réaction immunologique, lesdits réactifs contenant éventuellement un marqueur ou étant susceptibles d'être reconnus à leur tour par un réactif marqué, plus particulièrement dans le cas où l'analogue peptidique n'est pas marqué.

En particulier, on préfère l'utilisation des peptides ELAGIGILTV (SEQ ID N° 81), EAAGIGILTV (SEQ ID N° 112), EADPTGHSY (SEQ ID N° 2), ou EVDPIGHLY (SEQ ID N° 273) dans une méthode de diagnostic d'un mélanome. Les peptides QVPLRPMTYK (SEQ ID N° 567), EIYKRWIIL (SEQ ID N° 10), et EIKDTKEAL (SEQ ID N° 692) peuvent être utilisés dans une méthode de diagnostic d'une infection par le VIH.

L'utilisation d'un ligand selon l'invention, pour la préparation d'un vaccin destiné au traitement prophylactique ou thérapeutique des infections virales, bactériennes, parasitaires ou fongiques est un autre objet de l'invention.

L'invention concerne encore l'utilisation d'un ligand selon l'invention, pour la préparation d'un vaccin destiné au traitement prophylactique ou thérapeutique des cancers et préférentiellement pour inhiber la croissance de tumeurs.

10

25

30

La présente invention concerne aussi l'utilisation d'un acide fort physiologiquement acceptable pour stabiliser et maintenir l'activité biologique d'une molécule d'intérêt pharmaceutique comportant un acide glutamique ou une glutamine à son extrémité N-terminale.

Dans le cas préféré où la molécule d'intérêt pharmaceutique est un ligand du CMH, l'activité que l'on cherche à maintenir est une activité de stimulation et d'interaction avec les cellules du système immunitaire.

L'invention concerne également l'utilisation d'un acide fort pour diminuer et/ou supprimer la formation du dérivé pyroglutamique d'une molécule d'intérêt pharmaceutique comportant un acide glutamique ou une glutamine à son extrémité N-terminale.

De même, la présente invention concerne un procédé pour la stabilisation d'une molécule d'intérêt pharmaceutique comportant un acide glutamique ou une glutamine à son extrémité N-terminale, caractérisé en ce que l'on fait réagir ladite molécule avec un acide fort dans des conditions permettant d'obtenir ladite molécule sous la forme d'un sel d'addition d'acide fort physiologiquement acceptable. La réaction avec l'acide fort est effectuée en particulier selon un procédé tel que défini ci-dessous, l'acide fort pouvant être choisi parmi les acides forts définis ci-dessus, et permet d'obtenir de préférence un chlorhydrate.

En effet, l'invention concerne aussi un procédé de préparation d'une molécule d'intérêt pharmaceutique comportant un acide glutamique ou une

20

30

glutamine à son extrémité N-terminale sous forme de sel d'addition d'acide fort physiologiquement acceptable selon l'invention.

Ce procédé peut notamment comprendre une étape de purification par RP-HPLC de ladite molécule à partir du sel de trifluoroacétate correspondant en utilisant un éluant à base dudit acide fort, suivie de façon optionnelle d'une étape de lyophilisation de la solution ainsi obtenue.

Un procédé alternatif comporte une étape de dissolution d'un sel de trifluoroacétate de ladite molécule dans une solution en excès dudit acide fort, suivie de façon optionnelle d'une étape de lyophilisation de la solution ainsi obtenue.

On peut également mettre en œuvre le un procédé selon l'invention qui comporte une étape de chromatographie par échange ion à partir du sel de trifluoroacétate correspondant de ladite molécule d'intérêt pharmaceutique, après dissolution dudit sel dans une solution contenant ledit acide fort. La lyophilisation du produit obtenu est également optionnelle.

Dans toutes ces applications, on préfère un ligand du CMH, notamment SEQ ID N° 81, 112, 2, 273, 567, 10, 692, 11, 464, 466, 106, 257, ou 568. De façon plus préférée, il s'agit de SEQ ID N° 81 et le sel d'acide fort est un chlorhydrate.

Les exemples qui suivent sont destinés à illustrer certains modes de réalisation de l'invention et ne doivent pas être considérés comme limitant le champ de l'invention.

DESCRIPTION DES FIGURES

<u>Figure 1</u>: Différence de lyse cellulaire des cellules EL-4 A2/Kb prépulsées avec le peptide ELA, par des lymphocytes obtenus après immunisation de souris avec les peptides ELA (losanges) ou AcELA (carrés) en présence de la protéine adjuvante rP40, selon le protocole de l'exemple III..

<u>Figure 2</u>: Génération de CTL après immunisation par les peptides ELA (trifluoroacétate, 2.A), ELA (chlorhydrate, 2.B) ou PyrELA (trifluoroacétate, 2.C) en présence de la protéine adjuvante rP40, selon le protocole de l'exmple IV.

<u>Figure 3</u>: Chromatogramme du peptide ELA sous forme acétate (3.A) ou chlorhydrate (3.B) conservé à 37°C pendant deux mois.

15

Figure 4: Chromatogramme du peptide ELA sous forme chlorhydrate initialement (4.A) ou après un mois de conservation à 4°C (4.B).

EXEMPLES

10

15

20

Exemple I: Synthèse des peptides ELA, PyrELA et AcELA

Peptide ELA: le peptide ELA (SEQ ID N° 81) est synthétisé en phase solide à partir de l'acide aminé C-terminale vers l'acide aminé N-terminal (acide glutamique) en chimie FMOC ou tBOC. Après clivage de la résine et des groupes protecteurs des chaîne latérales réactives, le peptide est purifié de façon classique éluants avec des à base d'acide trifluoroacétique/eau et trifluoroacétique/acétonitrile avant d'être lyophilisé. Le pureté du peptide est vérifiée par chromatographie liquide en phase inverse. La composition en acide aminés est vérifiée après hydrolyse et dosage des acides aminés dérivés obtenus. La masse exacte est mesurée par spectrométrie de masse.

Peptide PyrELA: le peptide PyrELA est synthétisé de la même manière que le peptide ELA" à la seule différence du couplage du dernier acide aminé Nterminal: l'acide glutamique est remplacé par un acide pyroglutamique.

Peptide AcELA: le peptide AcELA est synthétisé de la même manière que le peptide ELA à la seule différence d'un recouvrement (capping) de l'acide glutamique à l'aide d'anhydride acétique.

Exemple II : Préparation d'un sel de chlorhydrate

II. A: méthode A

A partir du sel de trifluoroacétate correspondant, on effectue une 25 purification par RP-HPLC à l'aide d'un éluant A composé d'eau à 0.1 % d'HCl et d'un éluant B composé de 80% d'acétonitrile et de 20 % d'eau à 0.1 % d'HCl.

On procède ensuite à une étape classique de lyophilisation.

II. B: méthode B

A partir du sel de trifluoroacétate correspondant, on dissout dans une 30 solution en excès d'HCl et on laisse agiter pendant 2 heures. On peut utiliser également une solution aqueuse organique du peptide dans laquelle on fait buller de l'HCl sous forme gazeuse.

On procède ensuite à une étape classique de lyophilisation.

10

20

25

II. C: méthode C

On effectue cette réaction à partir du sel de trifluoroacétate correspondant, à l'aide d'une chromatographie par échange d'ion.

On utilise des résines échangeuses d'ions disponibles commercialement sous forme de chlorhydrate (Résine Dowex 1X4, Amberlite IRA 416), utilisables telles quelles une fois régénérées.

- a) Régénération de la résine : la résine à régénérer est introduite dans une colonne large équipée d'un fritté de grande porosité (1 ou 2). La résine est lavée ensuite successivement à l'eau ultra pure (pH 5-6), à la soude 1N (pH 14), à l'eau ultra pure (pH 7), à l'HCl 1N (pH 1) et une nouvelle fois à l'eau ultra pure (pH 5-6). La résine est conservée dans un mélange acétonitrile / HCl 10⁻⁴ N (20/80) à température ambiante pendant au moins un an.
- b) Echange d'anion (trifluoroacétate => chlorure): le peptide est dissous dans une solution d'HCl 10⁻⁴ N / acétonitrile, avec une proportion en acétonitrile pouvant varier de 0 à 80%). La solution est injectée en tête de colonne. Le peptide est élué-avec la solution de dissolution. Les fractions contenant le produit sont rassemblées avant d'être lyophilisé.

La quantité de chlorhydrate peut être dosée par une chromatographie d'échange anionique. La quantité d'acide trifluoroacétique peut être dosée par chromatographie en phase gazeuse.

Exemple III : Génération de CTL anti-Melan-A après immunisation par rP40 mélangée à ELA ou AcELA

Des souris transgéniques HLA-A* 0201/Kb (A2/Kb) de souche C57Bl/6 x BDA/2 ont été utilisées dans cette étude (Vitiello et al., 1991, J. Exp. Med., 173, 1007). La molécule MHC de classe I exprimée chez ces souris est une molécule chimérique formée des domaines al et a2 de la molécule humaine HLA-A0201 (allotype le plus fréquemment retrouvé) et du domaine a3 de la molécule murine K^b

Des souris A2/Kb ont reçu 300µg de rP40 mélangée à 50µg de ELA ou 300µg de rP40 mélangée à 50µg de AcELA.

a) Génération de cellules cytotoxiques effectrices :

10 jours après l'immunisation, les souris sont sacrifiées et les lymphocytes des ganglions drainant sont récupérés pour être stimulés in vitro avec le peptide

15

relevant. Ces lymphocytes (4-5 10⁶) sont cultivés en plaque 24 puits en DMEM plus 10mM HEPES, 10% SVF et 50 μM β-2-mercaptoethanol avec 2-5 10⁵ cellules EL-4 A2/Kb (cellules murines transfectées avec le gène HLA-A* 0201/Kb) irradiées (10 kRads) pré-pulsées 1 h à 37°C avec 1 μM du peptide relevant. Après deux stimulations hebdomadaires, les cellules sont testées pour leur activité cytotoxique.

b) Mesure de l'activité cytotoxique:

Les cellules EL-4 A2/Kb sont incubées 1 h avec du ⁵¹Cr en présence ou non de ELA, lavées puis co-incubées avec les cellules effectrices à différents ratio en plaque 96 puits dans un volume de 200µl pendant 4 à 6h à 37°C. Les cellules sont ensuite centrifugées et le relargage de ⁵¹Cr est mesuré dans 100µl de surnageant. Le pourcentage de lyse spécifique est calculé comme suit :

% lyse = (relargage expérimental - relargage spontané)/ (relargage total - relargage spontané) x 100

% lyse spécifique = % lyse avec cellules pulsées par le peptide - % lyse avec cellules non pulsées par le peptide.

La différence de lyse cellulaire observée pour les peptides ELA (losanges) et AcELA (carrés) en présence de la protéine adjuvante rP40 (I. Rauly *et al*, Infect. Immun., 1999, 67, 5547) est représentée par la figure 1.

c) conclusion:

Alors qu'une activité CTL anti-ELA est observée après immunisation de souris avec P40/ELA, aucune activité CTL n'est mesurée lorsque les souris ont été immunisées par P40/AcELA. Ces résultats indiquent que les CTL générées par AcELA ne reconnaissent pas le peptide natif ELA.

25 Exemple comparatif IV : Activité CTL des peptides ELA, PyrELA et AcELA

Des souris A2/Kb ont reçu:

- 300 μg de rP40 mélangée à 50 μg de ELA (Trifluoroacétate)
- 300 μg de rP40 mélangée à 50 μg de ELA (Chlorhydrate)
- 300 μg de rP40 mélangée à 50 μg de PyrELA (Trifluoroacétate)

a) Génération de cellules cytotoxiques effectrices :

10 jours après l'immunisation, les souris sont sacrifiées et les lymphocytes des ganglions drainant sont récupérés pour être stimulés in vitro avec le peptide relevant. Ces lymphocytes (4-5 10⁶) sont cultivés en plaque 24 puits en DMEM plus

15

10mM HEPES, 10% SVF et 50 μM β-2-mercaptoethanol avec 2-5 10⁵ cellules EL-4 A2/Kb (cellules murines transfectées avec le gène HLA-A* 0201/Kb) irradiées (10 kRads) pré-pulsées 1 h à 37°C avec 1 μM du peptide relevant. Après deux stimulations hebdomadaires, les cellules sont testées pour leur activité cytotoxique.

b) Mesure de l'activité cytotoxique :

Les cellules EL-4 A2/Kb sont incubées 1 h avec du ⁵¹Cr en présence ou non de ELA, lavées puis co-incubées avec les cellules effectrices à différents ratio en plaque 96 puits dans un volume de 200µl pendant 4 à 6h à 37°C. Les cellules sont ensuite centrifugées et le relargage de ⁵¹Cr est mesuré dans 100µl de surnageant. Le pourcentage de lyse spécifique est calculé comme suit :

% lyse = (relargage expérimental-relargage spontané)/ (relargage total - relargage spontané) X 100

% lyse spécifique = %lyse avec cellules pulsées par le peptide - % lyse avec cellules non pulsées par le peptide ELA.

c) La génération de CTL anti-Melan-A après immunisation par rP40 mélangée avec les peptides ELA (Trifluoroacétate), ELA (Chlorydrate) ou PyrELA (Trifluoacétate) est représentée par la figure 2.

d) Conclusions:

- Alors qu'une activité CTL anti-ELA est observée après immunisation de souris avec P40/ELA (Trifluoroacétate), aucune activité CTL n'est mesurée lorsque les souris ont été immunisées par P40/PyrELA (Trifluoroacétate). Ces résultats indiquent que les CTL générées par PyrELA ne reconnaissent pas le peptide natif ELA.
- De manière surprenante, l'immunisation par P40/ELA (Chlorhydrate) est
 aussi efficace que celle par P40/ELA (Trifluoroacétate) pour générer une réponse
 CTL anti-ELA.

Exemple V : Etudes de stabilité accélérée des formes acétate et chlorhydrate du peptide ELA.

Les peptides sont analysés par HPLC en phase inverse à l'aide d'un éluant A composé d'eau à 0.1 % de TFA et d'un éluant B composé de 80% d'acétonitrile et de 20 % d'eau à 0.1 % de TFA.

19

La figure 3 montre les chromatogrammes du peptide ELA sous forme d'acétate (3.A) ou de chlorhydrate (3.B) conservé à 37°C pendant 2 mois.

Conclusion:

Sous forme d'acétate, la dégradation du peptide ELA en peptide cyclisé
5 PyrELA inactif après 2 mois à 37°C est de 53%. De façon surprenante, sous forme de Chlorhydrate, elle n'est que de 10 %.

Exemple VI: Stabilité du peptide ELA sous forme de chlorhydrate conservé à 4°C.

La figure 4 montre un chromatogramme du peptide ELA sous forme de chlorhydrate à t=0: (98,9 % d'ELA et 0,4 % de PyrELA; figure 4.A) et après un mois de conservation à 4 °C (98,8 % d'ELA et 0,5 % de PyrELA; figure 4.B).

Conclusion:

De façon surprenante, le peptide ELA sous forme de Chlorhydrate est extrêmement stable à 4°C. Il peut donc être facilement manipulé et conservé à une température de 4 ou -20°C. Ce n'est pas le cas d'un peptide équivalent (MART 3), préparé sous forme d'acétate qui doit être conservé à -80°C (M. Marchand et al, *Int. J. Cancer*, 1999, 80, 219).

La forme saline acide fort permet donc une conservation beaucoup plus 20 facile à 4°C (réfrigérateur) ou à -20°C (congélateur) avec une stabilité physicochimique totale, comme le montrent les exemples ci-dessus.

20

REVENDICATIONS

PCT/FR01/00872

- 1. Molécule d'intérêt pharmaceutique comportant en son extrémité N-terminale un acide glutamique ou une glutamine, caractérisé en ce qu'elle se présente sous forme de sel d'addition d'acide fort physiologiquement acceptable.
- Molécule d'intérêt pharmaceutique selon la revendication 1, caractérisée en ce qu'il s'agit d'un ligand du CMH comportant en son extrémité N-terminale un acide glutamique ou une glutamine.
- 3. Molécule d'intérêt pharmaceutique selon la revendication 1 ou 2, caractérisée en ce que le sel d'addition d'acide fort physiologiquement acceptable est choisi parmi les sels d'addition avec les acides minéraux ou organiques préférentiellement parmi les méthanesulfonate, chlorhydrate, bromhydrate, sulfate, nitrate et phosphate.
- Molécule d'intérêt pharmaceutique selon l'une des revendications 1 à 3,
 caractérisée en ce qu'elle est choisi parmi les molécules naturelles ou synthétiques.
 - 5. Molécule d'intérêt pharmaceutique selon l'une des revendications 1 à 4, caractérisé en ce qu'elle est choisie dans le groupe constitué des protéines, peptides, constructions polypeptidiques multi-épitopiques, pseudopeptides, rétro-inverso, peptoïdes, peptido-mimétiques et lipopeptides.
 - 6. Ligand du MHC selon l'une des revendications 2 à 4, caractérisé en ce qu'il est choisi parmi les épitopes CTL.
- Ligand du MHC selon la revendication 6, caractérisé en ce qu'il est choisi parmi les épitopes CTL se présentant sous forme d'octapeptide, de nonapeptide ou de décapeptide.
 - 8. Ligand du MHC selon l'une des revendications 2 à 4, caractérisé en ce qu'il est choisi parmi les ligands décrits dans les bases de données SYFPEITHI ou MHCPEP comportant un acide glutamique ou une glutamine à leur extrémité Nterminale.
- Ligand du MHC selon l'une des revendications 2 ou 3, caractérisé en ce qu'il est choisi parmi les peptides SEQ ID N° 1 à SEQ ID N° 695.
 - 10. Ligand du CMH selon l'une des revendications 2 à 7, caractérisé en ce qu'il est choisi dans le groupe des peptides-correspondant à SEQ ID N° 81, SEQ ID N°

- 112, SEQ ID N° 2, SEQ ID N° 273, SEQ ID N° 110, SEQ ID N° 106, SEQ ID N° 10, SEQ ID N° 692, SEQ ID N° 257, SEQ ID N° 568, SEQ ID N° 464, SEQ ID N° 466, SEQ ID N° 567 et SEQ ID N° 695.
- 11. Ligand du CMH selon l'une la revendication 10, caractérisé en ce qu'il s'agit du peptide correspondant à SEQ ID N° 81, sous forme de chlorhydrate ou de sulfate.
- 12. Composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle comprend au moins une molécule d'intérêt pharmaceutique selon l'une des revendications 1 à 11.
- 13. Vaccin caractérisé en ce qu'il comprend au moins un ligand du CMH selon l'une
 des revendications 2 à 11.
 - 14. Vaccin selon la revendication 13, caractérisé en ce qu'il comprend en outre au moins un adjuvant.
 - 15. Vaccin selon la revendication 13 ou 14 caractérisé en ce que l'adjuvant est choisi parmi les sels d'Aluminium (Alum) ou de Calcium, les protéines OmpA d'entérobactérie, TT, DT, CRM197, PLGA, ISCOM, Montanide ISA 720, les ammoniums quaternaires aliphatiques, le MPL-A, le Quil-A, les CpG, la Leif, la CT, la LT ou les versions détoxifiées de la CT ou la LT.
 - 16. Vaccin selon l'une des revendications 13 à 15 caractérisé en ce qu'il comprend en outre, un composé porteur mélangé ou couplé audit ligand.
- 20 17. Vaccin selon la revendication 15 caractérisé en ce que ledit composé porteur est choisi parmi les anatoxines, dont le toxoïde diphtérique ou le toxoïde tétanique, les protéines dérivées du streptocoque, les protéines de membranes externes bactériennes de type Omp A, les complexes de protéines de membranes externes (OMPC), les vésicules de membranes externes (OMV) ou les HSP.
- 25 18. Vaccin selon l'une des revendications 13 à 17 caractérisé en ce que ledit ligand associé éventuellement à un composé porteur est incorporé dans un vecteur choisi dans le groupe comprenant les liposomes, virosomes, nanosphères, microsphères, microcapsules ou biovecteurs.
- 19. Vaccin anti-mélanome caractérisé en ce qu'il comprend au moins un peptide
 30 selon la revendication 11.
 - 20. Vaccin anti-mélanome selon la revendication 19, caractérisé en ce qu'il comprend en outre une protéine OmpA d'entérobactérie.

10

20

- 21. Méthode de diagnostic *in vitro* de pathologies associées à la présence dans l'organisme d'un patient de ligand de CMH, et susceptibles d'être directement ou indirectement impliqués dans le processus de développement de ces pathologies chez l'homme ou l'animal, caractérisée en ce qu'elle comprend les étapes de :
 - mise en contact d'un échantillon biologique provenant d'un patient, notamment du sang ou tout échantillon biologique susceptible de contenir des lymphocytes, avec un ligand du CMH selon l'invention, dans des conditions permettant la formation d'un complexe binaire entre ledit ligand du CMH et les molécules de CMH présentes dans ledit échantillon, et la réaction entre ledit complexe binaire et les récepteurs des cellules T susceptibles d'être présentes dans ledit échantillon biologique.
- détection *in vitro* du complexe ternaire CMH ligand du CMH récepteur T, susceptible d'être formé à l'étape précédente.
 - 22. Nécessaire ou kit pour la mise en œuvre de méthodes de diagnostic *in vitro* selon la revendication 21, comprenant :
 - un ligand du CMH selon l'une des revendications 2 à 11;
 - éventuellement des réactifs pour permettre la formation d'une réaction immunologique entre ledit ligand, les molécules du CMH et les récepteurs des cellules T éventuellement présents dans l'échantillon biologique;
 - éventuellement des réactifs permettant de détecter le complexe ternaire selon l'invention, qui a été produit à l'issue de la réaction immunologique, lesdits réactifs contenant éventuellement un marqueur ou étant susceptibles d'être reconnus à leur tour par un réactif marqué.
 - 23. Utilisation d'un ligand selon l'une des revendications 2 à 10, pour la préparation d'un vaccin destiné au traitement prophylactique ou thérapeutique des infections virales, bactériennes, parasitaires ou fongiques.
- 30 24. Utilisation d'un ligand selon l'une des revendications 2 à 11, pour la préparation d'un vaccin destiné au traitement prophylactique ou thérapeutique des cancers et préférentiellement à inhiber la croissance des tumeurs.

10

25

- 25. Utilisation d'un acide fort physiologiquement acceptable pour stabiliser et maintenir l'activité biologique d'une molécule à activité pharmaceutique comportant un acide glutamique ou une glutamine à son extrémité N-terminale.
- 26. Utilisation d'un acide fort pour diminuer et/ou supprimer la formation du dérivé pyroglutamique d'une molécule à activité pharmaceutique comportant un acide glutamique ou une glutamine à son extrémité N-terminale.
- 27. Procédé de préparation d'une molécule d'intérêt pharmaceutique comportant un acide glutamique ou une glutamine à son extrémité N-terminale sous forme de sel d'addition d'acide fort physiologiquement acceptable selon l'une des revendications 1 à 11, caractérisé en ce qu'il comporte une étape de purification par RP-HPLC de ladite molécule à partir du sel de trifluoroacétate correspondant en utilisant un éluant à base dudit acide fort, suivie de façon optionnelle d'une é tape de lyophilisation de la solution ainsi obtenue.
- 28. Procédé de préparation d'une molécule d'intérêt pharmaceutique comportant un acide glutamique ou une glutamine à son extrémité N-terminale sous forme de sel d'addition d'acide fort physiologiquement acceptable selon l'une des revendications 1 à 11, caractérisé en ce qu'il comporte une étape de dissolution d'un sel de trifluoroacétate de ladite molécule dans une solution en excès dudit acide fort, suivie de façon optionnelle d'une étape de lyophilisation de la solution ainsi obtenue.
 - 29. Procédé de préparation d'une molécule d'intérêt pharmaceutique comportant un acide glutamique ou une glutamine à son extrémité N-terminale sous forme de sel d'addition d'acide fort physiologiquement acceptable selon l'une des revendications 1 à 11, caractérisé en ce qu'il comporte une étape de chromatographie par échange ion à partir du sel de trifluoroacétate correspondant de ladite molécule d'intérêt pharmaceutique, après dissolution dudit sel dans une solution contenant ledit acide fort.
 - 30. Procédé pour la stabilisation d'une molécule d'intérêt pharmaceutique comportant un acide glutamique ou une glutamine à son extrémité N-terminale, caractérisé en ce que l'on fait réagir ladite molécule avec un acide fort dans des conditions permettant d'obtenir ladite molécule sous la forme d'un sel d'addition d'acide fort physiologiquement acceptable, en particulier selon un procédé selon l'une des revendications 27 à 29.

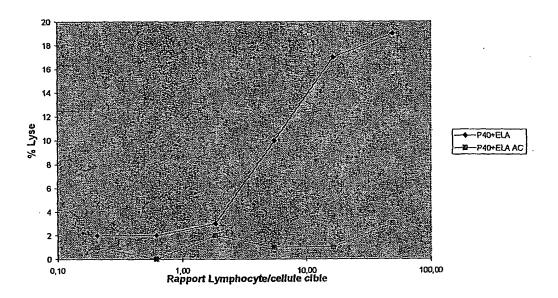
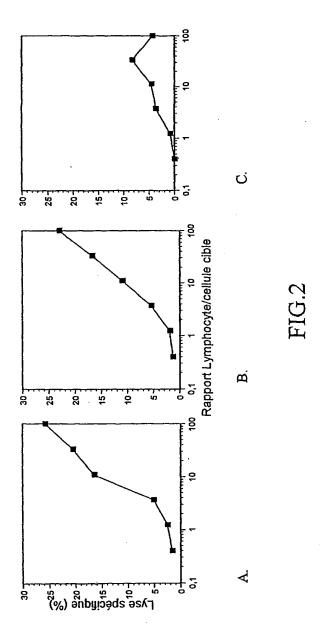
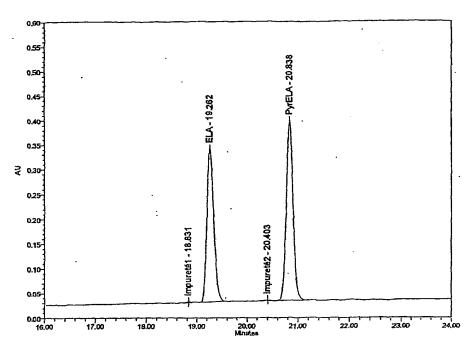
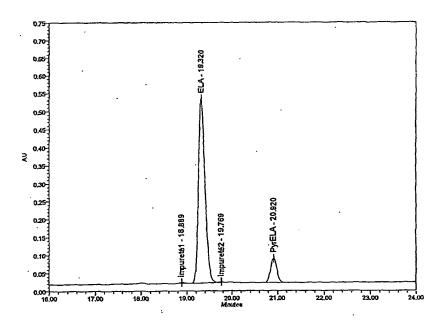


FIG. 1



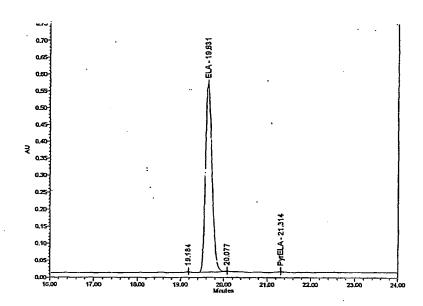


A.

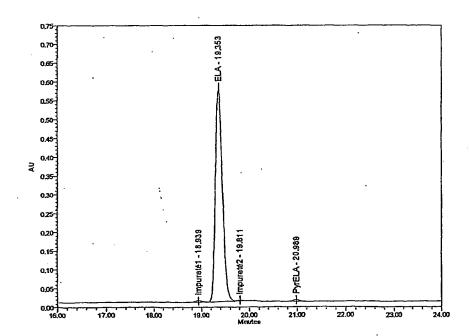


B.

FIG. 3



A.



B.

FIG. 4

LISTE DE SEQUENCES

```
<110> Pierre Fabre Medicament
<120> Molécule d'intérêt pharmaceutique sous forme de sel d'addition d'acide
     fort physiologiquement acceptable
<130> D18770 - pepetieEQ.AB
<140> FR 0003711
<141> 2000-03-23
<160> 695
<170> PatentIn Ver. 2.1
<210> 1
<211> 15
<212> PRT
<213> Human immunodeficiency virus
<400> 1
Glu Ala Ala Glu Trp Asp Arg Val His Pro Val His Ala Gly Pro
<210> 2
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 2
Glu Ala Asp Pro Thr Gly His Ser Tyr
                 5
<210> 3
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 3
Glu Ile Lys Ile Leu Asn Ile Phe Gly Val Ile Lys Gly Phe Val Glu
Pro
<210> 4
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 4
Glu Ile Leu Gly Phe Val Phe Thr Leu
                5
<210> 5
<211> 10
```

<212> PRT

```
<213> Human immunodeficiency virus
Glu Ile Leu Lys Glu Pro Val His Gly Val
<210> 6
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 6
Glu Ile Met Lys Trp Asn Arg Glu Arg
<210> 7
<211> 25
<212> PRT
<213> Human immunodeficiency virus type 1
Glu Ile Gln Lys Gln Gly Gln Gly Gln Trp Thr Tyr Gln Ile Tyr Gln
                                      10
Glu Pro Phe Lys Asn Leu Lys Thr Gly
             20
<210> 8
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens
Glu Ile Val Asp Xaa Xaa Glu Lys Val
<210> 9
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 9
Glu Ile Tyr Lys Arg Trp Ile Ile
<210> 10
<211> 9
<212> PRT
<213> Human immunodeficiency virus
Glu Ile Tyr Lys Arg Trp Ile Ile Leu
```

```
<210> 11
<211> 21
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 11
Glu Lys Ala Gly Gly Ala Gln Leu Gly Val Met Gln Gly Pro Met Gly
                                     10
Pro Met Gly Pro Arg
            20
<210> 12
<211> 16
<212> PRT
<213> Rabies virus
Glu Lys Asp Asp Leu Ser Val Glu Ala Glu Ile Ala His Gln Ile Ala
                 5
<210> 13
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 13
Glu Ala Asp Pro Thr Ser Asn Thr Tyr
           5
<210> 14
<211> 17
<212> PRT
<213> Plasmodium malariae
Glu Lys Asp Ile Ala Lys Met Glu Lys Ala Ser Ser Val Phe Asn Val
                                    10
Val
<210> 15
<211> 14
<212> PRT
<213> Streptococcus sp.
Glu Lys Asp Ile Gln Phe Gly Arg Glu Val His Ala Ala Asp
            5
<210> 16
<211> 17
<212> PRT
<213> Streptococcus sp.
```

PCT/FR01/00872

```
<400> 16
 Glu Lys Asp Ile Gln Phe Gly Arg Glu Val His Ala Ala Asp Leu Leu
         5
 Arg
 <210> 17
 <211> 25
 <212> PRT
 <213> Streptococcus sp.
· <400> 17
 Glu Lys Asp Ile Gln Phe Gly Arg Glu Val His Ala Ala Asp Leu Leu
 Arg His Lys Gln Glu Ile Ala Glu Lys
              20
 <210> 18
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Human immunodeficiency virus
 <400> 18
 Glu Lys Gly Gly Leu Glu Gly Leu Ile His Ser Gln Arg Arg
                   5
 <210> 19
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Plasmodium malariae
 Glu Lys Gly Ile Ala Lys Met Glu Lys Ala Ser Ser Val Phe Asn Val
                   5
                                     10
Val
<210> 20
<211> 14
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 20
Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly
                 5
<210> 21
<211> 16
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 21
Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
```

5

```
5
  1
                                     10
                                                          15
<210> 22
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 22
Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
                5
                                     10
Ser
<210> 23
<211> 17
<212> PRT
<213> Plasmodium malariae
<400> 23
Glu Lys Lys Asp Ala Lys Met Glu Lys Ala Ser Ser Val Phe Asn Val
Val
<210> 24
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 24
Glu Ala Glu Gln Leu Arg Ala Tyr Leu Asp Gly Thr Gly Val Glu
              5
<210> 25
<211> 17
<212> PRT
<213> Plasmodium malariae
Glu Lys Lys Gly Ala Lys Met Glu Lys Ala Ser Ser Val Phe Asn Val
Val
<210> 26
<211> 17
<212> PRT
<213> Plasmodium malariae
```

Glu Lys Lys Ile Ala Asp Met Glu Lys Ala Ser Ser Val Phe Asn Val

10

```
Val
```

```
<210> 27
<211> 17
<212> PRT
<213> Plasmodium malariae
Glu Lys Lys Ile Ala Phe Met Glu Lys Ala Ser Ser Val Phe Asn Val
                                    10
Val
<210> 28
<211> 17
<212> PRT
<213> Plasmodium malariae
Glu Lys Lys Ile Ala Gly Met Glu Lys Ala Ser Ser Val Phe Asn Val
                 5
Val
<210> 29
<211> 17
<212> PRT
<213> Plasmodium malariae
<400> 29
Glu Lys Lys Ile Ala Lys Asp Glu Lys Ala Ser Ser Val Phe Asn Val
Val
<210> 30
<211> 17
<212> PRT
<213> Plasmodium malariae
Glu Lys Lys Ile Ala Lys Gly Glu Lys Ala Ser Ser Val Phe Asn Val
                5
                                    10
Val
<210> 31
<211> 17
<212> PRT
<213> Plasmodium malariae
```

```
<400> 31
Glu Lys Lys Ile Ala Lys Lys Glu Lys Ala Ser Ser Val Phe Asn Val
                                     10
Val
<210> 32
<211> 17
<212> PRT
<213> Plasmodium malariae
Glu Lys Lys Ile Ala Lys Met Glu Asp Ala Ser Ser Val Phe Asn Val
                                     10
Val
<210> 33
<211> 17
<212> PRT
<213> Plasmodium malariae
Glu Lys Lys Ile Ala Lys Met Glu Phe Ala Ser Ser Val Phe Asn Val
                  5
                                     10
Val
<210> 34
<211> 17
<212> PRT
<213> Plasmodium malariae
<400> 34
Glu Lys Lys Ile Ala Lys Met Glu Gly Ala Ser Ser Val Phe Asn Val
                  5
Val
<210> 35
<211> 13
<212> PRT
<213> Mycobacterium leprae
<400> 35
Glu Ala Phe Val Val Glu Phe Asp Leu Pro Gly Ile Lys
                                   10
<210> 36
<211> 17
<212> PRT
<213> Plasmodium malariae
```

```
Glu Lys Lys Ile Ala Lys Met Glu Lys Ala Glu Ser Val Phe Asn Val
                                       10
 Val
  <210> 37
  <211> 17
  <212> PRT
 <213> Plasmodium malariae
 Glu Lys Lys Ile Ala Lys Met Glu Lys Ala Phe Ser Val Phe Asn Val
                   5
                                       10
 Val
 <210> 38
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Plasmodium malariae
 <400> 38
 Glu Lys Lys Ile Ala Lys Met Glu Lys Ala Lys Ser Val Phe Asn Val
 Val
 <210> 39
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Plasmodium malariae
 <400> 39
 Glu Lys Lys Ile Ala Lys Met Glu Lys Ala Ser Glu Val Phe Asn Val
                   5
 Val
 <210> 40
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Plasmodium malariae
 <400> 40
 Glu Lys Lys Ile Ala Lys Met Glu Lys Ala Ser Phe Val Phe Asn Val
                   5
                                       10
Val
```

```
<210> 41
<211> 17
<212> PRT
<213> Plasmodium malariae
Glu Lys Lys Ile Ala Lys Met Glu Lys Ala Ser Lys Val Phe Asn Val
                                      10
Val
<210> 42
<211> 17
<212> PRT
<213> Plasmodium malariae
<400> 42
Glu Lys Lys Ile Ala Lys Met Glu Lys Ala Ser Ser Asp Phe Asn Val
                  5
Val
<210> 43
<211> 17
<212> PRT
<213> Plasmodium malariae
<400> 43
Glu Lys Lys Ile Ala Lys Met Glu Lys Ala Ser Ser Gly Phe Asn Val
Val
<210> 44
<211> 17
<212> PRT
<213> Plasmodium malariae
Glu Lys Lys Ile Ala Lys Met Glu Lys Ala Ser Ser Lys Phe Asn Val
 1
                  5
                                      10
Val
<210> 45
<211> 17
<212> PRT
<213> Plasmodium malariae
Glu Lys Lys Ile Ala Lys Met Glu Lys Ala Ser Ser Val Asp Asn Val
                 5
                                     10
```

Val

```
<210> 46
<211> 19
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 46
Glu Ala Gly Ala Pro Gly Leu Val Gly Pro Arg Gly Glu Arg Gly Phe
Pro Gly Glu
<210> 47
<211> 17
<212> PRT
<213> Plasmodium malariae
<400> 47
Glu Lys Lys Ile Ala Lys Met Glu Lys Ala Ser Ser Val Phe Glu Val
                  5
                                     10
Val
<210> 48
<211> 17
<212> PRT
<213> Plasmodium malariae
<400> 48
Glu Lys Lys Ile Ala Lys Met Glu Lys Ala Ser Ser Val Phe Phe Val
Val
<210> 49
<211> 17
<212> PRT
<213> Plasmodium malariae
Glu Lys Lys Ile Ala Lys Met Glu Lys Ala Ser Ser Val Phe Lys Val
 1
                                     10
Val
<210> 50
<211> 17
<212> PRT
<213> Plasmodium malariae
```

```
<400> 50
Glu Lys Lys Ile Ala Lys Met Glu Lys Ala Ser Ser Val Phe Asn Asp
 1 5
                                  10
Val
<210> 51
<211> 17
<212> PRT
<213> Plasmodium malariae
<400> 51
Glu Lys Lys Ile Ala Lys Met Glu Lys Ala Ser Ser Val Phe Asn Gly
               5
                                  10
Val
<210> 52
<211> 17
<212> PRT
<213> Plasmodium malariae
Glu Lys Lys Ile Ala Lys Met Glu Lys Ala Ser Ser Val Phe Asn Lys
                5
                                  10
Val
<210> 53
<211> 17
<212> PRT
<213> Plasmodium malariae
<400> 53
Glu Lys Lys Ile Ala Lys Met Glu Lys Ala Ser Ser Val Phe Asn Val
       5 10
Val
<210> 54
<211> 19
<212> PRT
<213> Plasmodium malariae
Glu Lys Lys Ile Ala Lys Met Glu Lys Ala Ser Ser Val Phe Asn Val
               5
```

<210> 55

Val Asn Ser

```
<211> 17
<212> PRT
<213> Plasmodium malariae
<400> 55
Glu Lys Lys Ile Ala Lys Met Glu Lys Ala Ser Ser Val Gly Asn Val
                5
                                     10
Val
<210> 56
<211> 17
<212> PRT
<213> Plasmodium malariae
<400> 56
Glu Lys Lys Ile Ala Lys Met Glu Lys Ala Ser Ser Val Lys Asn Val
Val
<210> 57
<211> 20
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 57
Glu Ala Gly His Gln Lys Val Val Phe Tyr Ile Leu Ile Gln Arg Lys
                 5
                                    10
Pro Leu Phe Tyr
<210> 58
<211> 17
<212> PRT
<213> Plasmodium malariae
<400> 58
Glu Lys Lys Ile Ala Lys Met Glu Lys Asp Ser Ser Val Phe Asn Val
Val
<210> 59
<211> 17
<212> PRT
<213> Plasmodium malariae
Glu Lys Lys Ile Ala Lys Met Glu Lys Glu Ser Ser Val Phe Asn Val
                                     10
Val
```

<400> 64

```
<210> 60
<211> 17
<212> PRT
<213> Plasmodium malariae
<400> 60
Glu Lys Lys Ile Ala Lys Met Glu Lys Val Ser Ser Val Phe Asn Val
                 5
Val
<210> 61
<211> 17
<212> PRT
<213> Plasmodium malariae
Glu Lys Lys Ile Ala Lys Met Glu Lys Tyr Ser Ser Val Phe Asn Val
                 5
Val
<210> 62
<211> 17
<212> PRT
<213> Plasmodium malariae
Glu Lys Lys Ile Ala Lys Met Phe Lys Ala Ser Ser Val Phe Asn Val
Val
<210> 63
<211> 17
<212> PRT
<213> Plasmodium malariae
<400> 63
Glu Lys Lys Ile Ala Lys Met Gly Lys Ala Ser Ser Val Phe Asn Val
            5
                                     10
Val
<210> 64
<211> 17
<212> PRT
<213> Plasmodium malariae
```

```
Glu Lys Lys Ile Ala Lys Met Lys Lys Ala Ser Ser Val Phe Asn Val
Val
<210> 65
<211> 17
<212> PRT
<213> Plasmodium malariae
<400> 65
Glu Lys Lys Ile Ile Lys Met Glu Lys Ala Ser Ser Val Phe Asn Val
Val
<210> 66
<211> 17
<212> PRT
<213> Plasmodium malariae
Glu Lys Lys Ile Lys Lys Met Glu Lys Ala Ser Ser Val Phe Asn Val
                                    10
Val
<210> 67
<211> 17
<212> PRT
<213> Plasmodium malariae
Glu Lys Lys Ile Val Lys Met Glu Lys Ala Ser Ser Val Phe Asn Val
                                    10
Val
<210> 68
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 68
Glu Ala Ile Ile His Val Leu His Ser Arg His
<210> 69
<211> 17
<212> PRT
<213> Plasmodium malariae
```

```
<400> 69
Glu Lys Lys Ile Tyr Lys Met Glu Lys Ala Ser Ser Val Phe Asn Val
 1 5
Val
<210> 70
<211> 17
<212> PRT
<213> Plasmodium malariae
<400> 70
Glu Lys Lys Lys Ala Lys Met Glu Lys Ala Ser Ser Val Phe Asn Val
                                  10
Val
<210> 71
<211> 13
<212> PRT
<213> Homo sapiens
Glu Lys Lys Tyr Phe Ala Ala Thr Gln Phe Glu Pro Leu
                5
<210> 72
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens
Glu Lys Lys Tyr Phe Ala Ala Thr Gln Phe Glu Pro Leu Ala Ala Arg
               5 ·
                                  10
Leu
<210> 73
<211> 13
<212> PRT
<213> Streptococcus sp.
<400> 73
Glu Lys Leu Ala Lys Gln Ala Glu Glu Leu Ala Lys Leu
                5
<210> 74
<211> 21
<212> PRT
<213> Streptococcus sp.
<400> 74
Glu Lys Gln Ile Ser Asp Ala Ser Arg Gln Gly Leu Arg Arg Asp Leu
```

16

```
10
                                                         15
Asp Ala Ser Arg Glu
         20
<210> 75
<211> 17
<212> PRT
<213> Plasmodium malariae
Glu Lys Tyr Ile Ala Lys Met Glu Lys Ala Ser Ser Val Phe Asn Val
                 5
                                     10
Val
<210> 76
<211> 11
<212> PRT
<213> Influenza virus
Glu Lys Tyr Val Lys Gln Asn Thr Leu Lys Ala
                 5
<210> 77
<211> 13
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 77
Glu Lys Tyr Val Lys Gln Asn Thr Leu Lys Leu Ala Thr
                  5
<210> 78
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens
Glu Leu Ala Ala Ala Met Lys Arg His Gly Leu Asp Asn Tyr Arg
                5
                                    10
<210> 79
<211> 12
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 79
Glu Ala Ile Gln Pro Gly Cys Ile Gly Gly Pro Lys
```

<210> 80 <211> 10

```
<212> PRT
<213> Human immunodeficiency virus
Glu Leu Ala Glu Asn Arg Glu Ile Leu Lys
                  5
<210> 81
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 81
Glu Leu Ala Gly Ile Gly Ile Leu Thr Val
                5
<210> 82
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 82
Glu Leu Ala Gln Tyr Leu Asp Leu Val Arg Ala Leu Glu Ala Ala
                 5
                                      10
<210> 83
<211> 9
<212> PRT
<213> Plasmodium falciparum
<400> 83
Glu Leu Asp Val Leu Lys Lys Leu Val
<210> 84
<211> 15
<212> PRT
<213> Plasmodium falciparum
Glu Leu Asp Tyr Ala Asn Asp Ile Glu Lys Lys Ile Cys Lys Met
<210> 85
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 85
Glu Leu Phe Arg Lys Asp Ile Ala Ala Lys Tyr Lys Glu Gly Tyr
                5
                                     10
<210> 86
<211> 18
<212> PRT
```

18

```
<213> Homo sapiens
 <400> 86
 Glu Leu Phe Arg Lys Asp Ile Ala Ala Lys Tyr Lys Glu Leu Gly Tyr
 Gly Lys
 <210> 87
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 87
 Glu Leu Gly Gly Trp Lys Leu Lys Leu Gln Ser Asp
<210> 88
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Clostridium tetani
<400> 88
Glu Leu Ile His Val Leu His Gly Leu
 1
         5
<210> 89
<212> PRT
<213> Newcastle disease virus
<400> 89
Glu Leu Ile His Val Asn His Leu Ile
<210> 90
<211> 13
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 90
Glu Ala Ile Tyr Asp Ile Cys Arg Arg Asn Leu Asp Ile
<210> 91
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 91
Glu Leu Ile Arg Val Glu Gly Asn Leu
 1 5
```

<210> 92

WO 01/70772

19

```
<211> 9
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
<400> 92
Glu Leu Ile Arg Val Val His Gln Leu
 1 5
<210> 93
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 93
Glu Leu Lys Glu Lys Thr Gln Leu
 1 5
<210> 94
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 94
Glu Leu Lys Glu Lys Xaa Tyr Glu Leu
1 5
<210> 95
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens
Glu Leu Lys Ile Lys Val Tyr Xaa Leu
<210> 96
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 96
Glu Leu Lys Lys Lys Thr Asn Leu
1
               5
<210> 97
<211> 6
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 97
Glu Leu Lys Leu Lys Gly
<210> 98
```

<211> 9

```
<212> PRT
<213> Influenza A virus
<400> 98
Glu Leu Lys Ser Lys Tyr Trp Ala Ile
<210> 99
<211> 9
<212> PRT
<213> Influenza virus
<400> 99
Glu Leu Lys Ser Arg Tyr Trp Ala Ile
<210> 100
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 100
Glu Leu Lys Val Lys Asn Leu Glu Leu
<210> 101
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 101
Glu Ala Ile Tyr Asp Ile Cys Arg Arg Asn Leu Asp Ile Glu Arg Pro
Thr
<210> 102
<211> 12
<212> PRT
<213> Human immunodeficiency virus
<400> 102
Glu Leu Leu Gly Ile Trp Gly Cys Ser Gly Lys Leu
<210> 103
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 103
Glu Leu Asn Glu Ala Leu Glu Leu Lys
                  5
```

```
<210> 104
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Epstein Barr virus
 <400> 104
 Glu Leu Arg Gly Arg Ala Tyr Gly Leu
 <210> 105
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Human immunodeficiency virus
 <400> 105
 Glu Leu Arg Ser Leu Tyr Asn Thr Val
                  5
 <210> 106
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Influenza virus
 <400> 106
 Glu Leu Arg Ser Arg Tyr Trp Ala Ile
 <210> 107
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 107
 Glu Leu Val Asp Xaa Xaa Glu Lys Val
 1 5
<210> 108
 <211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 108
Glu Leu Val His Phe Leu Leu Lys
<210> 109
<211> 10
<212> PRT
<213> Human immunodeficiency virus
<400> 109
Glu Leu Val Asn Gln Ile Ile Glu Gln Leu
```

<210> 110

```
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 110
Glu Leu Val Ser Glu Phe Ser Arg Met
<210> 111
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 111
Glu Leu Val Ser Glu Phe Ser Arg Val
        5
<210> 112
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 112
Glu Ala Ala Gly Ile Gly Ile Leu Thr Val
<210> 113
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 113
Glu Ala Lys Pro Gly Lys Ala Gly Glu Arg Gly Pro Pro Gly Pro Gln
Gly
<210> 114
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 114
Glu Leu Val Ser Glu Val Ser Lys Val
<210> 115
<211> 19
<212> PRT
<213> Human immunodeficiency virus
Glu Leu Tyr Pro Leu Thr Ser Leu Arg Ser Leu Phe Gly Asn Asp Pro
                5
```

Ser Ser Gln

<211> 12 <212> PRT

<213> Homo sapiens

```
<210> 116
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 116
 Glu Met Phe Arg Glu Leu Asn Glu Ala
<210> 117
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 117
Glu Asn Ala Ala Phe Val Leu Leu
 1
                5
<210> 118
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 118
Glu Asn Ala Val Val His Phe Phe Lys Asn Ile Val Thr Pro Arg
                                    10
<210> 119
<211> 15
<212> PRT
<213> Plasmodium falciparum
<400> 119
Glu Asn Asp Ile Glu Lys Lys Ile Cys Lys Met Glu Lys Cys Ser
 1 5
<210> 120
<211> 23
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 120
Glu Asn Gly Glu Trp Ala Ile Gln His Arg Pro Ala Lys Met Leu Leu
1
                                    10 .
Asp Pro Ala Ala Pro Ala Gln
            20
<210> 121
```

24

```
<400> 121
Glu Asn Ile Glu Phe Leu Glu Asp Thr Asp Met Lys
<210> 122
<211> 18
<212> PRT
<213> Homo sapiens
Glu Asn Ile Glu Phe Leu Glu Asp Thr Asp Met Lys Ser Leu Glu Asn
Lys Ser
<210> 123
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 123
Glu Asn Ile Phe Tyr Cys Pro Ile
1 5
<210> 124
<211> 13
<212> PRT
<213> Streptococcus sp.
<400> 124
Glu Ala Leu Ala Lys Gln Ala Glu Glu Leu Ala Lys Leu
<210> 125
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens
Glu Asn Pro Ala Val His Phe Phe Lys Asn Ile Val Thr Pro Arg
<210> 126
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens
Glu Asn Pro Val Ala His Phe Phe Lys Asn Ile Val Thr Pro Arg
                5
                                    10
                                                        15
<210> 127
```

<211> 15

25

<212> PRT <213> Homo sapiens

<400> 127

Glu Asn Pro Val Lys His Phe Phe Lys Asn Ile Val Thr Pro Arg
1 5 10 15

<210> 128

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 128

Glu Asn Pro Val Val Ala Phe Phe Lys Asn Ile Val Thr Pro Arg 1 5 10

<210> 129

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 129

Glu Asn Pro Val Val Asp Phe Phe Lys Asn Ile Val Thr Pro Arg 1 5 10 15

<210> 130

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 130

Glu Asn Pro Val Val His Ala Phe Lys Asn Ile Val Thr Pro Arg 1 · 5 10 15

<210> 131

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 131

Glu Asn Pro Val Val His Phe Ala Lys Asn Ile Val Thr Pro Arg
1 5 10 15

<210> 132

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 132

Glu Asn Pro Val Val His Phe Phe Ala Asn Ile Val Thr Pro Arg
1 5 10 15

<210> 133

<211> 15

<212> PRT

26

```
<213> Homo sapiens
<400> 133
Glu Asn Pro Val Val His Phe Phe Lys Ala Ile Val Thr Pro Arg
                 10 15
<210> 134
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 134
Glu Asn Pro Val Val His Phe Phe Lys Asn Ala Val Thr Pro Arg
                   10 15
<210> 135
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 135
Glu Ala Leu Ile His Gln Leu Lys Ile Asn Pro Tyr Val Leu Ser
1 5
                      10 15
<210> 136
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 136
Glu Asn Pro Val Val His Phe Phe Lys Asn Ile Ala Thr Pro Arg
1 5 10
<210> 137
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens
Glu Asn Pro Val Val His Phe Phe Lys Asn Ile Ala Thr Pro Arg
1 5
                             10
<210> 138
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 138
Glu Asn Pro Val Val His Phe Phe Lys Asn Ile Val Ala Pro Arg
           5
                             10
<210> 139
```

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

27

```
<400> 139
Glu Asn Pro Val Val His Phe Phe Lys Asn Ile Val Thr Ala
                5
<210> 140
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 140
Glu Asn Pro Val Val His Phe Phe Lys Asn Ile Val Thr Ala Arg
             5
                       · 10
<210> 141
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 141
Glu Asn Pro Val Val His Phe Phe Lys Asn Ile Val Thr Pro Ala
                5
                                   10
<210> 142
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 142
Glu Asn Pro Val Val His Phe Phe Lys Asn Ile Val Thr Pro Arg
                                   10
<210> 143
<211> 19
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 143
Glu Asn Pro Val Val His Phe Phe Lys Asn Ile Val Thr Pro Arg Thr
Pro Pro Tyr
<210> 144
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 144
Glu Asn Pro Val Val His Phe Phe Arg Asn Ile Val Thr Pro Arg
                 5
                                    10
                                                        15
```

<210> 145 <211> 15

```
<212> PRT
 <213> Homo sapiens
<400> 145
Glu Asn Pro Val Val His Tyr Phe Lys Asn Ile Val Thr Pro Arg
            5
                                   10
<210> 146
<211> 12
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 146
Glu Ala Leu Val Arg Gln Gly Leu Ala Lys Val Ala
            5
<210> 147
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 147
Glu Asn Pro Val Val Lys Phe Phe Lys Asn Ile Val Thr Pro Arg
                                    10
<210> 148
<211> 9
<212> PRT
<213> Plasmodium falciparum
<400> 148
Glu Pro Ala Pro Phe Asp Glu Thr Leu
<210> 149
<211> 14
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 149
Glu Pro Asp His Tyr Val Val Val Gly Ala Gln Arg Asp Ala
            5
<210> 150
<211> 20
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 150
Glu Pro Glu Ala Ser Pro Ser Leu Trp Glu Ile Glu Phe Ala Lys Gln
      5
                                   10
Leu Ala Ser Val
```

29

```
<210> 151
<211> 14
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 151
Glu Pro Glu Ile Thr Ile Leu Asn Val Lys Leu Gln Pro Ala
                5
<210> 152
<211> 9
<212> PRT
<213> Human immunodeficiency virus
<400> 152
Glu Pro Glu Pro His Ile Leu Leu Phe
 1
              5
<210> 153
<211> 11
<212> PRT
<213> Human immunodeficiency virus
Glu Pro Phe Lys Asn Leu Lys Thr Gly Lys Tyr
                 5
<210> 154
<211> 16
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 154
Glu Pro Phe Leu Tyr Ile Leu Gly Lys Ser Arg Val Leu Glu Ala Gln
                    10
<210> 155
<211> 11
<212> PRT
<213> Human immunodeficiency virus
<400> 155
Glu Pro Phe Arg Asp Tyr Val Asp Arg Phe Tyr
<210> 156
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 156
Glu Pro Gly Pro Val Thr Ala Gln Val
```

<210> 157

PCT/FR01/00872 30

```
<211> 20
 <212> PRT
 <213> Staphylococcus sp.
 <400> 157
Glu Ala Leu Val Arg Gln Gly Leu Ala Lys Val Ala Tyr Val Tyr Lys
Pro Asn Asn Thr
<210> 158
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 158
Glu Pro Ile Asp Lys Glu Ile Tyr Pro Leu
                5
<210> 159
<211> 8
<212> PRT
<213> Human immunodeficiency virus
<400> 159
Glu Pro Ile Asp Lys Glu Leu Tyr
<210> 160
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 160
Glu Pro Ile Leu Arg Ser Leu Ala Tyr
<210> 161
<211> 9
<212> PRT
<213> Human immunodeficiency virus
<400> 161
Glu Pro Ile Val Gly Ala Glu Thr Phe
1 5
<210> 162
<211> 10
<212> PRT
<213> Human immunodeficiency virus
<400> 162
Glu Pro Ile Val Gly Ala Glu Thr Phe Tyr
```

```
<210> 163
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 163
Glu Pro Ile Val Gly Ala Glu Thr Ile
<210> 164
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 164
Glu Pro Lys Asp Phe Val Tyr Ala Leu Asn Leu Thr Gln Thr Leu Asn
Pro
<210> 165
<211> 26
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 165
Glu Pro Lys Ser Gln Asp Ile Tyr Leu Arg Leu Leu Val Lys Leu Tyr
                        10
Arg Phe Leu Ala Arg Arg Thr Asn Ser Thr
<210> 166
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 166
Glu Pro Lys Tyr Lys Thr Gln Leu
 1
             5
<210> 167
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 167
Glu Pro Leu Asp Leu Pro Gln Ile Ile
              5
<210> 168
<211> 20
<212> PRT
<213> Homo sapiens
```

```
Glu Ala Leu Val Arg Gln Gly Leu Ala Arg Val Ala Tyr Val Tyr Lys
                                     10
Pro Asn Asn Thr
<210> 169
<211> 17
<212> PRT
<213> Mus musculus
Glu Pro Leu Val Pro Leu Asp Asn His Ile Pro Glu Asn Ala Gln Pro
                  5
Gly
<210> 170
<211> 9
<212> PRT
<213> Human immunodeficiency virus
<400> 170
Glu Pro Pro Phe Leu Trp Met Gly Tyr
<210> 171
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 171
Glu Pro Arg Ala Pro Trp Ile Glu Gln Glu Gly Pro Glu Tyr Trp
<210> 172
<211> 17
<212> PRT
<213> Plasmodium falciparum
<400> 172
Glu Pro Ser Asp Lys His Ile Glu Gln Tyr Leu Lys Lys Ile Lys Asn
Ser
<210> 173
<211> 8
<212> PRT
<213> Human immunodeficiency virus
<400> 173
```

```
Glu Pro Val His Glu Val Tyr Tyr
 <210> 174
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 174
Glu Pro Val Pro Leu Gln Leu Pro Pro Leu
 1
                  5
<210> 175
<211> 10
<212> PRT
<213> Human papillomavirus
<400> 175
Glu Pro Tyr Gly Asp Ser Leu Phe Phe Tyr
<210> 176
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 176
Glu Gln Ala Arg Ala Ala Val Asp Thr Tyr
     5
<210> 177
<211> 11
<212> PRT
<213> Sus scrofa
<400> 177
Glu Gln Cys Cys Thr Ser Ile Cys Ser Leu Tyr
1 5
<210> 178
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 178
Glu Gln Asp Phe Leu Thr Lys His Ala Ser His Thr Gly Ser Trp Ile
                 5
Gly
<210> 179
<211> 20
<212> PRT
<213> Staphylococcus aureus
```

```
<400> 179
Glu Ala Leu Val Arg Gln Gly Leu Ala Arg Val Ala Tyr Val Tyr Arg
Pro Asn Asn Thr
    20
<210> 180
<211> 31
<212> PRT
<213> Clostridium tetani
<400> 180
Glu Gln Asp Pro Ser Gly Ala Thr Thr Lys Ser Ala Met Leu Thr Asn
            5
                                    10
Leu Ile Ile Phe Gly Pro Gly Pro Val Leu Asn Lys Asn Glu Val
<210> 181
<211> 13
<212> PRT
<213> Streptococcus sp.
<400> 181
Glu Gln Leu Ala Lys Gln Ala Glu Glu Leu Ala Lys Leu
                 5
<210> 182
<211> 20
<212> PRT
<213> Streptococcus sp.
<400> 182
Glu Gln Leu Ala Lys Gln Ala Glu Glu Leu Ala Lys Leu Arg Ala Gly
Lys Ala Ser Asp
<210> 183
<211> 16
<212> PRT
<213> Human papillomavirus
Glu Gln Met Phe Val Arg His Leu Phe Asn Arg Ala Gly Thr Val Gly
                5
<210> 184
<211> 15
<212> PRT
<213> Human immunodeficiency virus
<400> 184
```

Glu Gln Met His Glu Asp Ile Ile Ser Leu Trp Asp Gln Ser Leu 10 <210> 185 <211> 15 <212> PRT <213> Homo sapiens Glu Gln Asn Gln Glu Gln Arg Arg Ala Ala Gln Arg Ala Ala Gly 5 10 <210> 186 <211> 15 <212> PRT <213> Human immunodeficiency virus Glu Gln Arg Gly Pro Gly Arg Ala Phe Val Thr Ile Gly Lys Ile 1 5 10 <210> 187 <211> 14 <212> PRT <213> Homo sapiens <400> 187 Glu Gln Ser Leu Ile Thr Val Glu Gly Asp Lys Ala Ser Met 1 5 10 <210> 188 <211> 16 <212> PRT <213> Mus musculus <400> 188 Glu Gln Thr Gln Gln Ile Arg Leu Gln Ala Glu Ile Phe Gln Ala Arg <210> 189 <211> 21 <212> PRT <213> Influenza virus <400> 189 Glu Gln Thr Ser Leu Tyr Val Gln Ala Ser Gly Arg Val Thr Val Ser 5 10 Thr Arg Arg Ser Gln 20 <210> 190 <211> 9 <212> PRT <213> Homo sapiens

PCT/FR01/00872 WO 01/70772 36

```
<400> 190
  Glu Ala Pro Gly Asn Tyr Pro Ala Leu
 <210> 191
  <211> 10
  <212> PRT
  <213> Plasmodium falciparum
  <400> 191
  Glu Gln Tyr Leu Lys Lys Ile Lys Asn Ser
               5
  <210> 192
  <211> 15
  <212> PRT
  <213> Homo sapiens
  <400> 192
  Glu Arg Ala Asp Leu Ile Ala Tyr Leu Lys Gln Ala Thr Ala Lys
                                      10
  <210> 193
  <211> 9
  <212> PRT
  <213> Homo sapiens
  <400> 193
  Glu Arg Ala Lys Ile Arg Gly Ser Leu
  <210> 194
  <211> 20
  <212> PRT
  <213> Homo sapiens
  <400> 194
  Glu Arg Glu Glu Ala Leu Thr Thr Asn Val Trp Ile Glu Met Gln Trp
                    5
Cys Asp Tyr Arg
  <210> 195
  <211> 9
  <212> PRT
  <213> Influenza virus
  <400> 195
  Glu Arg Glu Leu Val Arg Lys Thr Arg
  <210> 196
  <211> 16
```

```
<212> PRT
<213> Human immunodeficiency virus
<400> 196
Glu Arg Phe Ala Val Asn Pro Gly Leu Leu Glu Thr Ser Glu Gly Cys
                                     10
<210> 197
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 197
Glu Arg Phe Thr Xaa Ile Xaa Gly
                 5
<210> 198
<211> 16
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 198
Glu Arg Gly Pro Pro Gly Pro Gln Gly Ala Arg Gly Phe Pro Gly Thr
<210> 199
<211> 25
<212> PRT
<213> Mus musculus
<400> 199
Glu Arg Ile Thr Gln Ile Ala Lys Gly Gln Glu Gln Trp Phe Arg Val
Asn Leu Arg Thr Leu Leu Gly Tyr Tyr
             20
<210> 200
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 200
Glu Arg Leu Ala Ile Arg Gly Ser Leu
                5
<210> 201
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 201
Glu Ala Pro Val Val His Phe Phe Lys Asn Ile Val Thr Pro Arg
```

```
<210> 202
<211> 14
<212> PRT
<213> Mycobacterium leprae
<400> 202
Glu Arg Leu Ala Lys Leu Ala Gly Gly Val Ala Val Ile Lys
<210> 203
<211> 28
<212> PRT
<213> Mycobacterium leprae
Glu Arg Leu Ala Lys Leu Ala Gly Gly Val Ala Val Ile Lys Ala Gly
Ala Ala Thr Glu Val Glu Leu Lys Glu Arg Lys His
<210> 204
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens
Glu Arg Leu Lys Ala Arg Gly Ser Leu
1 5
<210> 205
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 205
Glu Arg Leu Lys Ile Ala Gly Ser Leu
             5
<210> 206
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 206
Glu Arg Leu Lys Ile Arg Ala Ser Leu
           5
<210> 207
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 207
Glu Arg Leu Lys Ile Arg Gly Ala Leu
```

```
<210> 208
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 208
Glu Arg Leu Lys Ile Arg Gly Ser Ala
<210> 209
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 209
Glu Arg Leu Lys Ile Arg Gly Ser Leu
<210> 210
<211> 16
<212> PRT
<213> Drosophila
<400> 210
Glu Arg Leu Asn Ser Gln Asp Gln Gln Glu Asp Ser Ser Leu Val Glu
<210> 211
<211> 18
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 211
Glu Arg Pro Thr Tyr Thr Asn Leu Asn Arg Leu Ile Gly Gln Ile Val
                5
                                     10
Ser Ser
<210> 212
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 212
Glu Ala Val His Ala Ala His Ala Glu Ile Asn
<210> 213
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 213
```

```
Glu Arg Thr Leu His Leu Val Glu Leu
<210> 214
<211> 9
<212> PRT
<213> Human immunodeficiency virus
Glu Arg Tyr Leu Lys Asp Gln Gln Leu
  1
                 5
<210> 215
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 215
Glu Arg Tyr Leu Lys Asp Gln Gln Leu
<210> 216
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 216
Glu Arg Tyr Leu Lys Asp Gln Gln Leu Leu
<210> 217
<211> 10
<212> PRT
<213> Human immunodeficiency virus
<400> 217
Glu Arg Tyr Leu Lys Asp Gln Gln Leu Leu
<210> 218
<211> 11
<212> PRT
<213> Human immunodeficiency virus
<400> 218
Glu Arg Tyr Leu Lys Asp Gln Gln Leu Leu Gly
                 5
<210> 219
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
Glu Arg Tyr Leu Lys Asp Gln Gln Leu Leu Gly
```

41

•

```
10
 1.
<210> 220
<211> 13
<212> PRT
<213> Human immunodeficiency virus
<400> 220
Glu Arg Tyr Leu Lys Asp Gln Gln Leu Leu Gly Ile Trp
<210> 221
<211> 13
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 221
Glu Arg Tyr Leu Lys Asp Gln Gln Leu Leu Gly Ile Trp
 1 5
<210> 222
<211> 22
<212> PRT
<213> Human immunodeficiency virus
<400> 222
Glu Arg Tyr Leu Lys Asp Gln Gln Leu Leu Gly Ile Trp Gly Cys Ser
Gly Lys Leu Ile Cys Gly
            20
<210> 223
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 223
Glu Ala Ala Gly Thr Gly Ile Leu Thr Val
<210> 224
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 224
Glu Ala Tyr Leu Gly Lys Lys Val
 1 5
<210> 225
<211> 11
```

<212> PRT

<213> Homo sapiens

PCT/FR01/00872 WO 01/70772

```
<400> 225
Glu Arg Tyr Leu Arg Asp Gln Gln Leu Leu Gly
1 5
<210> 226
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 226
Glu Arg Tyr Pro Arg Tyr Asn Gln Leu
1 5
<210> 227
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 227
Glu Arg Tyr Gln Lys Ser Thr Glu Leu
           5
<210> 228
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 228
Glu Ser Phe Leu Xaa Tyr Lys Lys Gly Ile Tyr
<210> 229
<211> 15
<212> PRT
<213> Human immunodeficiency virus
Glu Ser Phe Arg Ser Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Pro Gln Lys
                                  10
<210> 230
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 230
Glu Ser Gly Pro Ser Ile Val His Arg
 1
               5
<210> 231
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 231
```

```
Glu Ser Gly Pro Ser Ile Val His Arg Lys
<210> 232
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 232
Glu Ser Leu Phe Arg Ala Val Ile Thr Lys
        5
<210> 233
<211> 11
<212> PRT
<213> Gallus gallus
<400> 233
Glu Ser Asn Phe Asn Thr Gln Ala Thr Asn Arg
 1 5
<210> 234
<211> 12
<212> PRT
<213> Influenza A virus
<400> 234
Glu Ser Thr Gly Asn Leu Ile Ala Pro Glu Tyr Gly
 1 5 10
<210> 235
<211> 18
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 235
Glu Asp Glu Asn Leu Tyr Glu Gly Leu Asn Leu Asp Asp Xaa Ser Met
1 5
Tyr Glu
<210> 236
<211> 6
<212> PRT
<213> Human immunodeficiency virus
<400> 236
Glu Ser Val Gln Ile Asn
<210> 237
<211> 20
<212> PRT
<213> Homo sapiens
```

44

```
Glu Ser Trp Gly Ala Val Trp Arg Ile Asp Thr Pro Asp Lys Leu Thr
Gly Pro Phe Thr
<210> 238
<211> 11
<212> PRT ·
<213> Homo sapiens
<400> 238
Glu Thr Asp Ile Ile Ile Asp Arg Ser Glu Tyr
1 5
<210> 239
<211> 11 '
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 239
Glu Thr Asp Ile Ile Leu Asp Arg Ser Glu Tyr
<210> 240
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
Glu Thr Asp Ile Leu Ile Asp Arg Ser Glu Tyr
                5
<210> 241
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 241
Glu Thr Asp Ile Leu Leu Asp Arg Ser Glu Tyr
<210> 242
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 242
Glu Thr Asp Leu Ile Ile Asp Arg Ser Glu Tyr
                 5
<210> 243
```

<211> 11

```
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 243
Glu Thr Asp Leu Ile Leu Asp Arg Ser Glu Tyr
  1
<210> 244
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 244
Glu Thr Asp Leu Leu Ile Asp Arg Ser Glu Tyr
<210> 245
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 245
Glu Thr Asp Leu Leu Leu Asp Arg Ser Glu Tyr
 1 5
<210> 246
<211> 17
<212> PRT
<213> Plasmodium malariae
<400> 246
Glu Asp Lys Ile Ala Lys Met Glu Lys Ala Ser Ser Val Phe Asn Val
Val
<210> 247
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 247
Glu Thr Asp Xaa Xaa Xaa Asp Arg Ser Glu Tyr
            5
<210> 248
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 248
Glu Thr Phe Asn Thr Pro Ala His Tyr Val
               5
```

```
<210> 249
<211> 11
<212> PRT
<213> Human immunodeficiency virus
<400> 249
Glu Thr Phe Tyr Val Asp Gly Ala Ala Asn Arg
<210> 250
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 250
Glu Thr Ile Ile Pro Asp Trp Ser Tyr
                5
<210> 251
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 251
Glu Thr Ile Leu Pro Asp Trp Ser Tyr
<210> 252
<211> 10
<212> PRT
<213> Human immunodeficiency virus
<400> 252
Glu Thr Ile Asn Glu Glu Ala Ala Glu Trp
1 . 5
<210> 253
<211> 13
<212> PRT
<213> Streptococcus sp.
<400> 253
Glu Thr Leu Ala Lys Gln Ala Glu Glu Leu Ala Lys Leu
 1 5
<210> 254
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 254
Glu Thr Leu Ile Pro Asp Trp Ser Tyr
```

<210> 255

WO 01/70772 PCT/FR01/00872

```
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 255
Glu Thr Leu Leu Pro Asp Trp Ser Tyr
<210> 256
<211> 12
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 256
Glu Thr Leu Leu Arg Ala Val Glu Ser Tyr Leu Leu
                5
<210> 257
<211> 9
<212> PRT
<213> Influenza virus
Glu Asp Leu Arg Val Leu Ser Phe Ile
          5
<210> 258
<211> 14
<212> PRT
<213> Homo sapiens
Glu Thr Leu Leu Arg Ala Val Glu Ser Tyr Leu Leu Ala His
                5
<210> 259
<211> 16
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 259
Glu Thr Leu Leu Arg Ala Val Glu Ser Tyr Leu Leu Ala His Ser Asp
                                     10
<210> 260
<211> 8
<212> PRT
<213> Human papillomavirus
<400> 260
Glu Thr Thr Asp Leu Tyr Cys Tyr
                 5
<210> 261
<211> 13
```

```
<212> PRT
<213> Homo sapiens
Glu Thr Thr Glu Glu Ser Leu Arg Asn Tyr Tyr Glu Gly
                 5
<210> 262
<211> 13
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 262
Glu Thr Thr Glu Glu Ser Leu Arg Asn Tyr Tyr Glu Gln
             5
<210> 263
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 263
Glu Thr Val Ala Val Gly Val Ile Lys Ala Val
                 5
<210> 264
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 264
Glu Thr Xaa Xaa Pro Asp Trp Ser Tyr
<210> 265
<211> 16
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 265
Glu Thr Tyr Gly Glu Met Ala Asp Cys Cys Ala Lys Gln Glu Pro Glu
<210> 266
<211> 11
<212> PRT
<213> Human immunodeficiency virus
<400> 266
Glu Thr Tyr Tyr Val Asn Gly Ala Ala Asn Arg
                5
<210> 267
<211> 20
<212> PRT
```

<210> 273

```
<213> Homo sapiens
<400> 267
Glu Val Ala Leu Cys Leu Pro Arg Ser Glu Leu Leu Phe Gln Gln Trp
                       10
Gln Arg Gln Gly
<210> 268
<211> 11
<212> PRT
<213> Plasmodium yoelii
<400> 268
Glu Asp Ser Tyr Val Pro Ser Ala Glu Gln Ile
               5
<210> 269
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 269
Glu Val Ala Pro Pro Glu Tyr His Arg
<210> 270
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 270
Glu Val Ala Pro Pro Glu Tyr His Arg Lys
1 5 .
<210> 271
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 271
Glu Val Ala Pro Pro Leu Leu Phe Val
1 5
<210> 272
<211> 13
<212> PRT
<213> Schistosoma mansoni
<400> 272
Glu Val Cys Val Arg Gln Leu Lys Ala Ile Ala Asn Lys
```

WO 01/70772 PCT/FR01/00872

50

```
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 273
Glu Val Asp Pro Ile Gly His Leu Tyr
<210> 274
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 274
Glu Val Asp Pro Ile Gly His Ser Tyr
1 . 5
<210> 275
<211> 9
<212> PRT
<213> Influenza virus
<400> 275
Glu Val Asp Pro Ile Gly His Val Tyr
<210> 276
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 276
Glu Val Asp Pro Thr Ser Asn Thr Tyr
<210> 277
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 277
Glu Val Ile Leu Ile Asp Pro Phe His Lys
           . 5
<210> 278
<211> 9
<212> PRT
<213> Human immunodeficiency virus
<400> 278
Glu Val Ile Pro Met Phe Ser Ala Leu
<210> 279
```

<211> 17

WO 01/70772 PCT/FR01/00872

```
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 279
Glu Asp Val Ile Pro Glu Gly Trp Lys Ala Asp Thr Ser Tyr Ser Ala
Lys
<210> 280
<211> 17
<212> PRT
<213> Plasmodium malariae
<400> 280
Glu Val Lys Ile Ala Lys Met Glu Lys Ala Ser Ser Val Phe Asn Val
                 5
                                    10
Val
<210> 281
<211> 11
<212> PRT
<213> Human immunodeficiency virus
<400> 281
Glu Val Leu Val Trp Arg Phe Asp Ser Lys Leu
<210> 282
<211> 15
<212> PRT
<213> Human immunodeficiency virus
<400> 282
Glu Val Val Ile Arg Ser Ala Asn Phe Thr Asp Asn Ala Lys Thr
               5
                                    10
<210> 283
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 283
Glu Val Val Pro Ile Ser His Leu Tyr
1 5
<210> 284
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 284
Glu Val Trp Arg Glu Glu Ala Tyr His Ala Ala
```

WO 01/70772 PCT/FR01/00872

52

```
1
                5
                                 10
<210> 285
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 285
Glu Val Trp Arg Glu Glu Ala Tyr His Ala Ala Asp Ile Lys Asp
1 5
<210> 286
<211> 11
<212> PRT
<213> Rubella virus
<400> 286
Glu Val Trp Val Thr Pro Val Ile Gly Ser Ala
1 5
<210> 287
<211> 18
<212> PRT
<213> Rubella virus
<400> 287
Glu Val Trp Val Thr Pro Val Ile Gly Ser Ala Arg Lys Cys Gly Leu
His Ile
<210> 288
<211> 12
<212> PRT
<213> Rubella virus
<400> 288
Glu Val Trp Val Thr Pro Val Ile Gly Ser Gln Ala
1 5
<210> 289
<211> 12
<212> PRT
<213> Rubella virus
<400> 289
Glu Val Trp Val Thr Pro Val Ile Gly Thr Gln Ala
1 5
```

<210> 290 <211> 16 <212> PRT <213> Homo sapiens . 53

•

```
Glu Glu Asp Phe His Val Asp Gln Ala Thr Thr Val Lys Val Pro Met
  <210> 291
  <211> 10
  <212> PRT
  <213> Human papillomavirus
  <400> 291
  Glu Val Tyr Asp Phe Ala Phe Arg Asp Leu
                   5
  <210> 292
  <211> 25
  <212> PRT
  <213> Human immunodeficiency virus
<400> 292
  Glu Trp Arg Phe Asp Ser Arg Leu Ala Phe His His Val Ala Arg Glu
  His Pro Glu Tyr Phe Asn Lys Asn Lys
               20
  <210> 293
  <211> 17
  <212> PRT
  <213> Human immunodeficiency virus
  <400> 293
  Glu Trp Arg Phe Asp Ser Arg Leu Ala Phe His His Val Ala Arg Glu
  Leu
  <210> 294
  <211> 9
  <212> PRT
  <213> Homo sapiens
  <400> 294
  Glu Trp Thr Ser Ser Asn Val Met Glu
  <210> 295
  <211> 10
  <212> PRT
  <213> Homo sapiens
  <400> 295
  Glu Trp Thr Ser Ser Asn Val Met Glu Glu
                   5
```

```
<210> 296
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 296
Glu Trp Val Ser Leu Phe Arg Met Gln
<210> 297
. <211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 297
Glu Trp Trp Gly Leu Gly Arg Trp Arg
1 5
<210> 298
<211> 9
<212> PRT
<213> respiratory syncytial virus
<400> 298
Glu Tyr Ala Leu Gly Val Val Gly Val
<210> 299
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 299
Glu Tyr Ile Leu Tyr Asn Lys Gly Ile Met Gly Glu Asp Ser Tyr Pro
                 5
Tyr
<210> 300
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 300
Glu Tyr Ile Val Leu Leu Phe Leu Leu
<210> 301
<211> 16
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 301
Glu Glu Asp Phe His Val Asp Gln Val Thr Thr Val Lys Val Pro Met
```

```
<210> 302
<211> 18
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 302
Glu Tyr Lys Leu Val Val Val Gly Ala Ala Gly Val Gly Lys Ser Ala
                                   10
Leu Thr
<210> 303
<211> 18
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 303
Glu Tyr Lys Leu Val Val Gly Ala Asp Gly Val Gly Lys Ser Ala
               5 .
Leu Thr
<210> 304
<211> 18
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 304
Glu Tyr Lys Leu Val Val Val Gly Ala Gly Asp Val Gly Lys Ser Ala
1 5
                       1.0
Leu Thr
<210> 305
<211> 18
<212> PRT
<213> Homo sapiens
Glu Tyr Lys Leu Val Val Gly Ala Arg Gly Val Gly Lys Ser Ala
Leu Thr
<210> 306
<211> 18
<212> PRT
<213> Homo sapiens
Glu Tyr Lys Leu Val Val Gly Ala Ser Gly Val Gly Lys Ser Ala
```

```
WO 01/70772 PCT/FR01/00872
```

1 5 10 15

Leu Thr

<210> 307

<211> 10

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 307

Glu Tyr Lys Leu Val Val Val Gly Ala Val 1 5 10

<210> 308

<211> 18

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 308

Glu Tyr Lys Leu Val Val Gly Ala Val Gly Val Gly Lys Ser Ala 1 5 10 15

Leu Thr

<210> 309

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 309

Glu Tyr Leu Glu Asn Pro Lys Lys Tyr Ile Pro Gly Thr Lys Met
1 5 10 15

<210> 310

<211> 15

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 310

Glu Tyr Leu Ile Asn Val Ile His Ala Phe Gln Tyr Val Ile Gly
1 5 10 15

<210> 311

<211> 10

<212> PRT

<213> Plasmodium falciparum

<400> 311

Glu Tyr Leu Asn Lys Ile Gln Asn Ser Leu 1 5 10

<210> 312

<211> 8

```
<212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 312
 Glu Glu Asp Pro Val Lys Lys Val
                 5
 <210> 313
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Human papillomavirus
 <400> 313
 Glu Tyr Arg His Tyr Cys Tyr Ser Leu
                  5
 <210> 314
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Human T-cell lymphotropic virus
 <400> 314
 Glu Tyr Thr Asn Ile Pro Ile Ser Leu
                  5
 <210> 315
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 315
 Glu Tyr Val Leu Leu Leu Phe Leu Leu
 1 5
 <210> 316
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
<400> 316
 Glu Tyr Val Asn Ala Arg His Cys Leu
 <210> 317
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 Glu Tyr Val Arg Phe Asp Ser Phe Val Gly Glu Tyr Arg Ala Val Thr
                                     1.0
 <210> 318
 <211> 14
 <212> PRT
```

```
<213> Homo sapiens
<400> 318
Glu Tyr Trp Asp Gly Glu Thr Arg Lys Val Lys Ala Gln Ser
  1 5
<210> 319
<211> 14
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 319
Glu Tyr Trp Asp Gly Glu Thr Arg Asn Met Lys Ala Ser Ala
                5
<210> 320
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 320
Glu Tyr Trp Gln Ala Thr Trp Ile Pro Glu Trp
                 5
<210> 321
<211> 20
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 321
Gln Ala Ala Pro Ala Ile Gln Ala Cys Val Glu Ala Cys Asn Leu Ile
                                   10
Ala Cys Ala Arg
<210> 322
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
Gln Ala Asp His Ala Ala His Ala Glu Ile Asn
                 5
<210> 323
<211> 20
<212> PRT
<213> Human immunodeficiency virus
Glu Glu Glu Glu Val Gly Phe Pro Val Thr Pro Gln Val Pro Leu Arg
                5
                                    10
Pro Met Thr Tyr
```

<400> 329

```
<210> 324
<211> 9
<212> PRT
<213> Human papillomavirus type 16
<400> 324
Gln Ala Glu Pro Asp Arg Ala His Tyr
 1
<210> 325
<211> 10
<212> PRT
<213> Hepatitis B virus
<400> 325
Gln Ala Phe Thr Phe Ser Pro Thr Tyr Lys
1 5 10
<210> 326
<211> 10
<212> PRT
<213> Mus musculus
<400> 326
Gln Ala His Arg Ala Leu Asp Leu Val Ala
1 5
<210> 327
<211> 20
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 327
Gln Ala His Ser Leu Glu Arg Val Cys His Cys Leu Gly Lys Trp Leu
Gly His Pro Asp
<210> 328
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 328
Gln Ala Ile His Ala Ala His Ala Glu Ile Asn
           5
<210> 329
<211> 14
<212> PRT
<213> Homo sapiens
```

WO 01/70772 PCT/FR01/00872

```
Gln Ala Ile Lys Ala Asn Ser Lys Phe Ile Gly Ile Thr Glu
<210> 330
<211> 6
<212> PRT
<213> Human immunodeficiency virus
<400> 330
Gln Ala Ile Ser Pro Arg
<210> 331
<211> 11
<212> PRT
<213> Human immunodeficiency virus
<400> 331
Gln Ala Ile Ser Pro Arg Thr Leu Asn Ala Trp
          5
<210> 332
<211> 19
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 332
Gln Ala Lys Phe Phe Ala Cys Ile Lys Arg Ser Asp Gly Ser Cys Ala
1 5
                                   10
Trp Tyr Arg
<210> 333
<211> 28
<212> PRT
<213> Homo sapiens
Gln Ala Lys Phe Phe Ala Cys Ile Lys Arg Ser Asp Gly Ser Cys Ala
Trp Tyr Arg Gly Ala Ala Pro Pro Lys Gln Glu Phe
            20
<210> 334
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens
Glu Ala Asp Ala Thr Gly His Ser Tyr
<210> 335
```

```
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 335
Glu Glu Glu Pro Val Lys Lys Ile
                5
<210> 336
<211> 24
<212> PRT
<213> Streptococcus sp.
<400> 336
Gln Ala Lys Lys Ala Thr Glu Ala Glu Leu Asn Asn Leu Lys Ala Glu
                                    10
Leu Ala Lys Val Thr Glu Gln Lys
           20
<210> 337
<211> 9
<212> PRT
<213> Epstein Barr virus
<400> 337
Gln Ala Lys Trp Arg Leu Gln Thr Leu
<210> 338
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 338
Gln Ala Leu His Ala Ala His Ala Glu Ile Asn
1 5
<210> 339
<211> 7
<212> PRT
<213> Equus sp.
<400> 339
Gln Ala Pro Gly Phe Thr Tyr
<210> 340
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 340
Gln Ala Pro Gly Asn Tyr Pro Ala Leu
               5 -
```

```
<210> 341
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 341
Gln Ala Arg His Ala Ala His Ala Glu Ile Asn
                  5
<210> 342
<211> 14
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 342
Gln Ala Arg Ile Leu Ala Val Glu Arg Tyr Leu Lys Asp Gln
                  5
<210> 343
<211> 9
<212> PRT
<213> Human immunodeficiency virus
Gln Ala Ser Gln Glu Val Lys Asn Trp
                 5
<210> 344
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 344
Gln Ala Ser Gln Glu Val Lys Asn Trp Met
 1
                 5
<210> 345
<211> 13
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 345
Gln Ala Ser Gln Glu Val Lys Asn Trp Met Thr Glu Thr
<210> 346
<211> 11
<212> PRT
<213> Human immunodeficiency virus
<400> 346
Glu Glu Glu Val Gly Phe Pro Val Arg Pro Gln
```

<210> 347 <211> 11 <212> PRT <213> Homo sapiens <400> 347

Gln Ala Thr His Ala Ala His Ala Glu Ile Asn

<210> 348 <211> 28 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 348

Gln Ala Thr Asn Arg Asn Thr Asp Gly Ser Thr Asp Tyr Gly Ile Leu

Gln Ile Asn Ser Arg Trp Trp Cys Asn Asp Gly Arg 20

<210> 349 <211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 349

Gln Ala Val Glu Ala Ala His Ala Glu Ile Asn 5

<210> 350

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 350

Gln Ala Val His Ala Ala Glu Ala Glu Ile Asn 5

<210> 351

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 351

Gln Ala Val His Ala Ala His Ala Asp Ile Asn

<210> 352

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 352

Gln Ala Val His Ala Ala His Ala Glu Asp Asn 5

WO 01/70772 PCT/FR01/00872

```
<210> 353
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 353
Gln Ala Val His Ala Ala His Ala Glu Ile Asp
        5
<210> 354
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 354
Gln Ala Val His Ala Ala His Ala Glu Ile Ile
1 5 10
<210> 355
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 355
Gln Ala Val His Ala Ala His Ala Glu Ile Asn
 1 5
<210> 356
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 356
Gln Ala Val His Ala Ala His Ala Glu Ile Asn Glu Ala Gly Arg
1 . 5
<210> 357
<211> 13
<212> PRT
<213> Mycobacterium leprae
Glu Glu Phe Ala Val Glu Phe Asp Leu Pro Gly Ile Lys
1 5
<210> 358
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
Gln Ala Val His Ala Ala His Ala Glu Ile Gln
       5
```

<210> 359

<211> 11 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 359

Gln Ala Val His Ala Ala His Ala Glu Ile Thr 1 5 .

<210> 360

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 360

Gln Ala Val His Ala Ala His Ala Glu Ile Tyr 1 5 10

<210> 361

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

Gln Ala Val His Ala Ala His Ala Glu Leu Asn 5

<210> 362

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

Gln Ala Val His Ala Ala His Ala Glu Arg Asn 5

<210> 363

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 363

Gln Ala Val His Ala Ala His Ala Glu Thr Asn 1 5

<210> 364

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 364

Gln Ala Val His Ala Ala His Ala Glu Tyr Asn 5 10

```
<210> 365
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 365
Gln Ala Val His Ala Ala His Ala Ile Ile Asn
                 5
<210> 366
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 366
Gln Ala Val His Ala Ala His Ala Gln Ile Asn
          5
<210> 367
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 367
Gln Ala Val His Ala Ala His Ala Arg Ile Asn
        5
<210> 368
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 368
Glu Glu Phe Gln Phe Ile Lys Lys Ala
1
                5
<210> 369
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 369
Gln Ala Val His Ala Ala His Ala Tyr Ile Asn
           5
<210> 370
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
Gln Ala Val His Ala Ala His Gly Glu Ile Asn
                 5
```

<210> 371

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 371

Gln Ala Val His Ala Ala His Ser Glu Ile Asn 1 5 10

<210> 372

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 372

Gln Ala Val His Ala Ala His Val Glu Ile Asn 1 5 10

<210> 373

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 373

Gln Ala Val His Ala Ala Lys Ala Glu Ile Asn 1 5 10

<210> 374

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 374

Gln Ala Val His Ala Ala Leu Ala Glu Ile Asn 1 5 10

<210> 375

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 375

Gln Ala Val His Ala Ala Gln Ala Glu Ile Asn 1 5 10

<210> 376

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 376

Gln Ala Val His Ala Ala Arg Ala Glu Ile Asn 1 5 10

<210> 377

<211> 11

```
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 377
Gln Ala Val His Ala Gly His Ala Glu Ile Asn
          - 5
<210> 378
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 378
Gln Ala Val His Ala Arg His Ala Glu Ile Asn
               5
<210> 379
<211> 13
<212> PRT
<213> Mycobacterium leprae
Glu Glu Phe Val Ala Glu Phe Asp Leu Pro Gly Ile Lys
1 5 10
<210> 380
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 380
Gln Ala Val His Ala Ser His Ala Glu Ile Asn
1 5
<210> 381
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 381
Gln Ala Val His Ala Val His Ala Glu Ile Asn
1 5
<210> 382
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 382
Gln Ala Val His Ala Tyr His Ala Glu Ile Asn
<210> 383
<211> 11
```

<212> PRT

```
<213> Homo sapiens
```

<400> 383

Gln Ala Val His Gly Ala His Ala Glu Ile Asn 5

<210> 384

<211> 11 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 384

Gln Ala Val His Ser Ala His Ala Glu Ile Asn 5

<210> 385

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 385

Gln Ala Val His Val Ala His Ala Glu Ile Asn 5

<210> 386

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 386

Gln Ala Val His Tyr Ala His Ala Glu Ile Asn 5

<210> 387

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 387

Gln Ala Val Lys Ala Ala His Ala Glu Ile Asn 5

<210> 388

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 388

Gln Ala Val Leu Ala Ala His Ala Glu Ile Asn

<210> 389

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

```
<400> 389
Gln Ala Val Gln Ala Ala His Ala Glu Ile Asn
                5
<210> 390
<211> 13
<212> PRT
<213> Mycobacterium leprae
<400> 390
Glu Glu Phe Val Val Ala Phe Asp Leu Pro Gly Ile Lys
                5
<210> 391
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 391
Gln Ala Val Arg Ala Ala His Ala Glu Ile Asn
 1 5
<210> 392
<211> 16
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 392
Gln Asp Phe Leu Thr Lys His Ala Ser His Thr Gly Ser Trp Ile Gly
1 5
<210> 393
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 393
Gln Asp Ile Leu Ile Arg Leu Phe Lys Ser His Pro Glu Thr Leu
                                   10
<210> 394
<211> 13
<212> PRT
<213> Homo sapiens
Gln Asp Leu Glu Leu Ser Trp Asn Leu Asn Gly Leu Gln
                5
<210> 395
<211> 14
<212> PRT
<213> Homo sapiens
```

```
<400> 395
Gln Asp Leu Glu Leu Ser Trp Asn Leu Asn Gly Leu Gln Ala
 1 5
<210> 396
<211> 16
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 396
Gln Asp Leu Glu Leu Ser Trp Asn Leu Asn Gly Leu Gln Ala Asp Leu
           5
                           10
<210> 397
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 397
Gln Asp Val Asp Tyr Phe Arg His Pro Pro Glu Val Ser Leu Leu
                5
                                  10
<210> 398
<211> 15
<212> PRT
<213> Mus musculus
Gln Asp Tyr Glu Tyr Leu Ile Asn Val Ile His Ala Phe Gln Tyr
                                  10
<210> 399
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 399
Gln Glu Glu Gly Pro Ser Thr Phe
<210> 400
<211> 14
<212> PRT
<213> Clostridium tetani
<400> 400
Gln Glu Ile Lys Ala Asn Ser Lys Phe Ile Gly Ile Thr Glu
        5
<210> 401
<211> 13
<212> PRT
<213> Mycobacterium leprae
<400> 401
```

```
Glu Glu Phe Val Val Glu Ala Asp Leu Pro Gly Ile Lys
  <210> 402
  <211> 12
  <212> PRT
  <213> Clostridium tetani
  <400> 402
 Gln Glu Ile Tyr Met Gln His Thr Tyr Pro Ile Ser
 <210> 403
  <211> 17
  <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 403
 Gln Glu Leu Lys Asn Lys Tyr Tyr Gln Val Pro Arg Lys Gly Ile Gln
       5
                                    10
Ala
 <210> 404
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Influenza virus
 <400> 404
 Gln Glu Ser Thr Gly Asn Leu Ile
  1
 <210> 405
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Streptococcus sp.
 <400> 405
 Gln Phe Gly Lys Glu Val His Ala Ala Asp Leu Leu Arg
                 5
                                     10
 <210> 406
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 406
 Gln Phe Gly Asn Asn Lys Thr Ile Val Phe
  1 5
 <210> 407
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Streptococcus sp.
```

. . . .

```
<400> 407
Gln Phe Gly Arg Glu Val His Ala Ala Asp Leu Leu Arg
                                    10
<210> 408
<211> 14
<212> PRT
<213> Clostridium tetani
<400> 408
Gln Phe Ile Lys Ala Asn Ser Lys Phe Ile Gly Ile Thr Glu
<210> 409
<211> 19
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 409
Gln Phe Leu Gly Gln Gln Gln Pro Phe Pro Pro Gln Gln Pro Tyr Pro
                        10 15
Gln Pro Gln
<210> 410
<211> 10
<212> PRT
<213> Human papillomavirus
<400> 410
Gln Phe Leu Arg His Gln Asn Ile Glu Phe
                5
<210> 411
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 411
Gln Phe Gln Pro Phe Xaa Tyr Phe Thr Asn Thr
           5
<210> 412
<211> 13
<212> PRT
<213> Mycobacterium leprae
<400> 412
Glu Glu Phe Val Val Glu Phe Ala Leu Pro Gly Ile Lys
<210> 413
<211> 14
```

```
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 413
Gln Phe Val Ile Ala Asn Ala Ser Ser Val Ala Lys Thr Asp
<210> 414
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 414
Gln Gly Ala Leu Ala Asn Ile Ala Val Asp Lys Ala Asn Leu Glu Ile
                                    10
Met
<210> 415
<211> 13
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 415
Gln Gly Ala Arg Gly Gln Pro Gly Val Met Gly Phe Pro
<210> 416
<211>, 15
<212> PRT
<213> Human immunodeficiency virus
Gln Gly Ala Tyr Arg Ala Ile Arg His Ile Pro Arg Arg Ile Arg
                                     10
<210> 417
<211> 15
<212> PRT
<213> Simian adenovirus
<400> 417
Gln Gly Phe Asn Asn Leu Asp Asn Leu Arg Asp Tyr Leu Asp Gly
                                   10
<210> 418
<211> 13
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 418
Gln Gly Phe Gln Gly Asn Pro Gly Glu Pro Gly Glu Pro
```

```
<210> 419
 <211> 15
 <212> PRT
<213> Simian adenovirus
<400> 419
Gln Gly Ile Asn Asn Leu Asp Ile Leu Arg Asp Tyr Leu Asp Gly
                                   10
<210> 420
<211> 9
<212> PRT
<213> Simian adenovirus
<400> 420
Gln Gly Ile Asn Asn Leu Asp Asn Leu
<210> 421
<211> 15
<212> PRT
<213> Simian adenovirus
<400> 421
Gln Gly Ile Asn Asn Leu Asp Asn Leu Arg Asp Tyr Leu Asp Gly
                       10
<210> 422
<211> 24
<212> PRT
<213> Plasmodium yoelii
<400> 422
Gln Gly Pro Gly Ala Pro Gln Gly Pro Gly Ala Pro Gln Gly Pro Gly
                5
                                    10
Ala Pro Gln Gly Pro Gly Ala Pro
            20
<210> 423
<211> 13
<212> PRT
<213> Mycobacterium lactis
<400> 423
Glu Glu Phe Val Val Glu Phe Ala Leu Pro Gly Ile Lys
               5
                                   10
<210> 424
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 424
Gln Gly Val His Ala Ala His Ala Glu Ile Asn
 1 5
```

```
<210> 425
<211> 9
 <212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 425
Gln Gly Trp Lys Gly Ser Pro Ala Ile
<210> 426
<211> 10
<212> PRT
<213> Human immunodeficiency virus
<400> 426
Gln Gly Tyr Phe Pro Asp Trp Gln Asn Tyr
                5
<210> 427
<211> 11
<212> PRT
<213> Clostridium tetani
<400> 427
Gln Ile Gly Asn Asp Pro Asn Arg Asp Ile Leu
 1 5
<210> 428
<211> 12
<212> PRT
<213> Mycobacterium leprae
<400> 428
Gln Ile Gln Val Tyr Gln Gly Glu Arg Glu Ile Ala
                 5
<210> 429
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 429
Gln Ile Arg Gly Arg Glu Arg Phe Glu
<210> 430
<211> 20
<212> PRT
<213> Homo sapiens
Gln Ile Thr Gln Arg Lys Trp Glu Ala Ala Arg Val Ala Glu Gln Asp
```

```
Arg Ala Tyr Leu
     · 20
<210> 431
<211> 14
<212> PRT
<213> Human immunodeficiency virus
<400> 431
Gln Ile Val Lys Lys Leu Arg Glu Gln Phe Gly Asn Asn Lys
                 5
                                     10
<210> 432
<211> 26
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 432
Gln Ile Tyr Pro Pro Asn Ala Asn Lys Ile Arg Glu Ala Leu Ala Gln
Thr His Ser Ala Ile Ala His Tyr Trp Thr
             20
                                25
<210> 433
<211> 10.
<212> PRT
<213> Human immunodeficiency virus
<400> 433
Gln Ile Tyr Gln Glu Pro Phe Lys Asn Leu
              5
<210> 434
<211> 13
<212> PRT
<213> Mycobacterium leprae
Glu Glu Phe Val Val Glu Phe Asp Ala Pro Gly Ile Lys
                 5
<210> 435
<211> 11
<212> PRT
<213> Human immunodeficiency virus
<400> 435
Gln Ile Tyr Gln Glu Pro Phe Lys Asn Leu Lys
            5
<210> 436
<211> 13
<212> PRT
<213> Human immunodeficiency virus
```

PCT/FR01/00872

<400> 436 Gln Ile Tyr Gln Glu Pro Phe Lys Asn Leu Lys Thr Gly 5 <210> 437 <211> 13 <212> PRT <213> Homo sapiens <400> 437 Gln Lys Phe Thr Gly Gly Ile Gly Asn Lys Leu Ala Ala <210> 438 <211> 10 <212> PRT <213> Homo sapiens <400> 438 Gln Lys Phe Val Ala Cys Val Pro Gly Arg <210> 439 <211> 20 <212> PRT <213> Human immunodeficiency virus <400> 439 Gln Lys Gly Arg Gly Ser Arg Gly Gln His Gln Ala His Ser Leu Glu 5 Arg Val Cys His <210> 440 <211> 10 <212> PRT <213> Human immunodeficiency virus <400> 440 Gln Lys Leu Val Gly Lys Leu Asn Trp Ala <210> 441 <211> 15 <212> PRT <213> Human immunodeficiency virus <400> 441 Gln Lys Leu Trp Gly Lys Leu Asn Trp Ala Ser Gln Ile Tyr Pro <210> 442

<211> 16

<212> PRT

PCT/FR01/00872 · WO 01/70772 79

```
<212> PRT
<213> Human immunodeficiency virus
Gln Lys Gln Glu Pro Ile Asp Lys Glu Leu Tyr Pro Leu Thr Ser Leu
 1
<210> 443
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 443
Gln Lys Arg Ala Ala Val Asp Thr Tyr Cys Arg His Asn Tyr Gly
            5
                                     10
<210> 444
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 444
Gln Lys Arg Ala Ala Tyr Asp Gln Tyr Gly His Ala Ala Phe Glu
                5
                                    10
<210> 445
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 445
Glu Ala Asp Pro Ala Gly His Ser Tyr
<210> 446
<211> 13
<212> PRT
<213> Mycobacterium leprae
<400> 446
Glu Glu Phe Val Val Glu Phe Asp Leu Ala Gly Ile Lys
                 5
                                     10
<210> 447
<211> 16
<212> PRT
<213> Homo sapiens
Gln Lys Arg Ala Ala Tyr Asp Gln Tyr Gly His Ala Ala Phe Glu Cys
                 5
<210> 448
<211> 12
```

```
<213> Streptococcus sp.
 <400> 448
 Gln Leu Ala Lys Gln Ala Glu Glu Leu Ala Lys Leu
<210> 449
 <211> 9
 <212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 449
Gln Leu Ala Lys Thr Cys Pro Val Gln
                  5
<210> 450
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 450
Gln Leu Ala Lys Thr Cys Pro Val Gln Leu
<210> 451
<211> 10
<212> PRT
<213> Human immunodeficiency virus
<400> 451
Gln Leu Cys Lys Leu Leu Arg Gly Thr Lys
<210> 452
<211> 10
<212> PRT
<213> Human immunodeficiency virus
<400> 452
Gln Leu Asp Cys Thr His Leu Glu Gly Lys
<210> 453
<211> 9
<212> PRT
<213> Hepatitis B virus
<400> 453
Gln Leu Phe His Leu Cys Leu Ile Ile
<210> 454
<211> 9
<212> PRT
<213> Hepatitis C virus
```

```
<400> 454
 Gln Leu Phe Thr Phe Ser Pro Arg Arg
 <210> 455
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Human immunodeficiency virus
Gln Leu Gly Ile Pro His Pro Ala Gly Leu
                 5
<210> 456
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 456
Gln Leu Ile Ala Tyr Leu Lys Gln Ala Thr Lys
<210> 457
<211> 13
<212> PRT
<213> Mycobacterium leprae
<400> 457
Glu Glu Phe Val Val Glu Phe Asp Leu Pro Ala Ile Lys
  1 5
<210> 458
<211> 10
<212> PRT
<213> Human immunodeficiency virus
<400> 458
Gln Leu Ile Lys Lys Glu Lys Val Tyr Leu
<210> 459
<211> 15
<212> PRT
<213> Human immunodeficiency virus
<400> 459
Gln Leu Leu Phe Ile His Phe Arg Ile Gly Cys Arg His Ser Arg
                                     10
<210> 460
<211> 10
<212> PRT
<213> Hepatitis B virus
```

```
<400> 460
Gln Leu Leu Trp Phe His Ile Ser Cys Leu
       5
<210> 461
<211> 13
<212> PRT
<213> Sus scrofa
Gln Leu Asn Pro Glu Met Gly Thr Asp Asn Asp Ser Glu
                  5
<210> 462
<211> 9
<212> PRT
<213> Human immunodeficiency virus
<400> 462
Gln Leu Gln Ala Arg Ile Leu Ala Val
<210> 463
<211> 25
<212> PRT
<213> Human immunodeficiency virus
<400> 463
Gln Leu Gln Ala Arg Ile Leu Ala Val Glu Arg Tyr Leu Lys Asp Gln
Gln Leu Leu Gly Ile Trp Gly Cys Ser
             20
<210> 464
<211> 10
<212> PRT
<213> Hepatitis C virus
<400> 464
Gln Leu Arg Arg His Ile Asp Leu Leu Val
                                     10
<210> 465
<211> 20
<212> PRT
<213> Epstein -Barr virus
Gln Leu Ser Asp Thr Pro Leu Ile Pro Leu Thr Ile Phe Val Gly Glu
                 5
Asn Thr Gly Val
```

83

```
<210> 466
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 466
Gln Leu Ser Leu Leu Met Trp Ile Thr
<210> 467
<211> 9
<212> PRT
<213> Mus musculus
<400> 467
Gln Leu Ser Pro Phe Pro Phe Asp Leu
         5
<210> 468
<211> 13
<212> PRT
<213> Mycobacterium leprae
Glu Glu Phe Val Val Glu Phe Asp Leu Pro Gly Ala Lys
                                   10
<210> 469
<211> 10
<212> PRT
<213> Human immunodeficiency virus
<400> 469 <sup>1</sup>
Gln Leu Thr Glu Ala Val Gln Lys Ile Thr
1 5
<210> 470
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 470
Gln Met Phe Cys Gln Leu Ala Lys Thr
1 5
<210> 471
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 471
Gln Met Leu Leu Ala Ile Ala Arg Leu
```

<210> 472

```
<211> 11
<212> PRT
<213> Human immunodeficiency virus
<400> 472
Gln Met Val His Gln Ala Ile Ser Pro Arg Thr
1 5 10
<210> 473
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 473
Gln Met Val Arg Thr Ala Ala Glu Val Ala
1 5
<210> 474
<211> 13
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 474
Gln Met Val Arg Thr Ala Ala Glu Val Ala Gly Gln Leu
1 5
<210> 475
<211> 9
<212> PRT
<213> Influenza virus
<400> 475
Gln Met Val Thr Thr Thr Asn Pro Leu
<210> 476
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens
Gln Met Val Thr Thr Thr Asn Pro Leu
          5
<210> 477
<211> 10
<212> PRT
<213> Influenza virus
Gln Met Val Thr Thr Asn Pro Leu Ile
               5
<210> 478
```

<211> 9

```
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 478
Gln Met Trp Gln Ala Arg Leu Thr Val
<210> 479
<211> 13
<212> PRT
<213> Mycobacterium leprae
Glu Glu Phe Val Val Glu Phe Asp Leu Pro Gly Ile Ala
<210> 480
<211> 10
<212> PRT
<213> Mus musculus
<400> 480
Gln Asn Ala Arg Ala Leu Asp Leu Val Ala
                  5
<210> 481
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 481 .
Gln Asn Phe Leu Leu Ser Asn Ala Pro Leu Gly Pro Gln Phe Pro
<210> 482
<211> 16
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 482
Gln Asn Phe Thr Val Ile Phe Asp Thr Gly Ser Ser Asn Leu Trp Val
                                     10
<210> 483
<211> 24
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 483
Gln Asn Phe Thr Val Ile Phe Asp Thr Gly Ser Ser Asn Leu Trp Val
Pro Ser Val Tyr Cys Thr Ser Pro
             20
```

```
<210> 484
<211> 10
<212> PRT
<213> Mus musculus
<400> 484
Gln Asn His Ala Ala Leu Asp Leu Val Ala
                5
<210> 485
<211> 10
<212> PRT
<213> Mus musculus
<400> 485
Gln Asn His Arg Ala Ala Asp Leu Val Ala
             5
<210> 486
<211> 10
<212> PRT
<213> Mus musculus
<400> 486
Gln Asn His Arg Ala Leu Asp Ala Val Ala
                5
<210> 487
<211> 8
<212> PRT
<213> Mus musculus
<400> 487
Gln Asn His Arg Ala Leu Asp Leu
 1 5
<210> 488
<211> 10
<212> PRT
<213> Mus musculus
<400> 488
Gln Asn His Arg Ala Leu Asp Leu Ala Ala
<210> 489
<211> 10
<212> PRT
<213> Mus musculus
<400> 489
Gln Asn His Arg Ala Leu Asp Leu Val Ala
                 5
```

<210> 490

87

```
<211> 13
 <212> PRT
 <213> Mycobacterium leprae
 <400> 490
 Glu Glu Phe Val Val Glu Phe Asp Leu Pro Gly Ile Lys
        5
 <210> 491
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <400> 491
 Gln Asn His Arg Ala Leu Asp Leu Val Ile
  1 5
 <210> 492
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
<400> 492
Gln Asn Ile Phe Leu Ser Asn Ala Pro Leu Gly Pro Gln Phe Pro
 1 5
<210> 493
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 493
Gln Asn Ile Ile Leu Ser Asn Ala Pro Leu Gly Pro Gln Phe Pro
               5
                                   10
<210> 494
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 494
Gln Asn Ile Leu Phe Ser Asn Ala Pro Leu Gly Pro Gln Phe Pro
                 5
                                   10
<210> 495
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 495
Gln Asn Ile Leu Leu Ser Asn Ala Pro Leu Gly Pro Gln Phe Pro
                 5
                                   10
```

<210> 496 <211> 15

```
<212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 496
 Gln Asn Ile Leu Leu Ser Asn Ala Pro Gln Gly Pro Gln Phe Pro
                5
 <210> 497
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 497
 Gln Asn Ile Leu Leu Ser Asn Ala Pro Val Gly Pro Gln Phe Pro
           5
 <210> 498
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 498
Gln Asn Ile Leu Leu Ser Asn Ala Gln Leu Gly Pro Gln Phe Pro
          ` 5
                                   10
<210> 499
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 499
Gln Asn Ile Leu Leu Ser Asn Ala Val Leu Gly Pro Gln Phe Pro
                                   10 · 15
<210> 500
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 500
Gln Asn Ile Leu Leu Ser Asn Val Pro Leu Gly Pro Gln Phe Pro
1 5
                                  10
                                         . 15
<210> 501
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 501
Glu Glu Phe Tyr Val Asp Leu Glu Arg
               5
<210> 502
<211> 15
<212> PRT
```

```
<213> Homo sapiens
<400> 502
Gln Asn Ile Leu Gln Ser Asn Ala Pro Leu Gly Pro Gln Phe Pro
                5
<210> 503
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 503
Gln Asn Ile Leu Val Ser Asn Ala Pro Leu Gly Pro Gln Phe Pro
<210> 504
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 504
Gln Asn Ile Gln Leu Ser Asn Ala Pro Leu Gly Pro Gln Phe Pro
 1 5
<210> 505
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens
Gln Asn Ile Val Leu Ser Asn Ala Pro Leu Gly Pro Gln Phe Pro
                                    10
               5
1
<210> 506
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 506
Gln Asn Val Leu Leu Ser Asn Ala Pro Leu Gly Pro Gln Phe Pro
<210> 507
<211> 12
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 507
Gln Pro Asp Leu Arg Tyr Leu Phe Leu Asn Gly Asn
<210> 508
<211> 9
<212> PRT
<213> Human papillomavirus
```

WO 01/70772 PCT/FR01/00872 90

```
<400> 508
Gln Pro Phe Ile Leu Tyr Ala His Ile
<210> 509
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 509
Gln Pro Phe Pro Ser Gln Gln Pro Tyr
<210> 510
<211> 11
<212> PRT
<213> Epstein barr virus
<400> 510
Gln Pro Ile Ser His Glu Glu Gln Pro Arg Tyr
<210> 511
<211> 9
<212> PRT
<213> Human papillomavirus
<400> 511
Gln Pro Lys Lys Val Lys Arg Arg Leu
                5
<210> 512
<211> 9
<212> PRT
<213> Influenza virus
<400> 512
Glu Glu Gly Ala Ile Val Gly Glu Ile
<210> 513
<211> 11
<212> PRT
<213> Epstein barr virus
<400> 513
Gln Pro Leu Gly Thr Gln Asp Gln Ser Leu Tyr
<210> 514
<211> 9
<212> PRT
<213> Human papillomavirus
```

<400> 514

```
Gln Pro Leu Thr Asp Ala Lys Val Ala
<210> 515
<211> 11
<212> PRT
<213> Epstein barr virus
<400> 515
Gln Pro Leu Thr Ser Pro Thr Thr Ser Gln Leu
 1 5
<210> 516
<211> 17
<212> PRT
<213> Sendai virus
<400> 516
Gln Pro Met Leu Phe Lys Thr Ser Ile Pro Lys Leu Cys Lys Ala Glu .
      5
                       10
Gly
<210> 517
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 517
Gln Pro Gln Asn Gly Gln Phe Ile
         5
<210> 518
<211> 15
<212> PRT
<213> Lymphocytic choriomeningitis virus
<400> 518
Gln Pro Gln Asn Gly Gln Phe Ile His Phe Tyr Arg Glu Pro Thr
                                  10
<210> 519
<211> 9
<212> PRT
<213> Staphylococcus erythraeus
<400> 519
Gln Pro Gln Arg Gly Arg Glu Asn Phe
<210> 520
<211> 9
<212> PRT
```

```
<213> Epstein barr virus
<400> 520
Gln Pro Arg Ala Pro Ile Arg Pro Ile
                5
<210> 521
<211> 11
<212> PRT
<213> Epstein barr virus
<400> 521
Gln Pro Arg Ala Pro Ile Arg Pro Ile Pro Thr
<210> 522
<211> 9
<212> PRT
<213> Plasmodium falciparum
<400> 522
Gln Pro Arg Pro Arg Gly Asp Asn Phe
<210> 523
<211> 9
<212> PRT
<213> Mumps virus
<400> 523
Glu Glu Lys Leu Ile Val Val Leu Phe
1 5
<210> 524
<211> 15
<212> PRT
<213> Human immunodeficiency virus
<400> 524
Gln Gln His Leu Leu Gln Leu Thr Val Trp Gly Ile Lys Gln Leu
                5
                                     10
<210> 525
<211> 9
<212> PRT
<213> Human papillomavirus type 16
<400> 525
Gln Gln Leu Leu Arg Arg Glu Val Tyr
              5 .
<210> 526
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens
```

```
<400> 526
 Gln Gln Leu Tyr Trp Ser His Pro Arg
 <210> 527
  <211> 16
  <212> PRT
  <213> Influenza virus
 Gln Gln Arg Ala Ser Ala Gly Gln Ile Ser Val Gln Pro Ala Phe Ser
                                      10
 <210> 528
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 528
 Gln Gln Arg Ser Lys Ile Leu Asp Ser Ile Gly Arg Phe Phe
 <210> 529
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> Influenza virus
 Gln Gln Thr Ile Ile Pro Asn Ile Gly Ser Arg Pro Trp Val Arg Gly
 Leu Ser Ser Arg
              20
 <210> 530
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Epstein barr virus
 Gln Gln Thr Asn Gln Ala Gly Gly Glu Ala Pro Gln Pro Gly Asp
               5
                                                           15
 <210> 531
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 531
 Gln Arg Ala Arg Tyr Gln Trp Val Arg Cys Asn Pro Asp Ser Asn Ser
<210> 532
 <211> 9
```

```
<212> PRT
   <213> Mus musculus
   <400> 532
   Gln Arg Gly Pro Gly Arg Ala Phe Val
   <210> 533
   <211> 11
   <212> PRT
   <213> Mus musculus
   <400> 533
   Gln Arg Gly Pro Gly Arg Ala Phe Val Thr Ile
         . 5
   <210> 534
   <211> 13
   <212> PRT
   <213> Streptococcus sp.
   <400> 534
   Glu Glu Leu Ala Lys Gln Ala Glu Glu Leu Ala Lys Leu
                5
                            10
   <210> 535
   <211> 12
   <212> PRT
   <213> Homo sapiens
   <400> 535
   Gln Arg Gly Pro Gly Arg Ala Phe Val Thr Ile Gly
   <210> 536
   <211> 13
   <212> PRT
   <213> Human immunodeficiency virus
  <400> 536
  Gln Arg Gly Pro Gly Arg Ala Phe Val Thr Ile Gly Lys
                       .
             5
  <210> 537
  <211> 9
  <212> PRT
  <213> Homo sapiens
<400> 537
  Gln Arg His Gly Ser Lys Tyr Leu Ala
   1 5
  <210> 538
  <211> 10
  <212> PRT
```

95

```
<213> Human papillomavirus
<400> 538
Gln Arg His Leu Asp Lys Lys Gln Arg Phe
<210> 539
<211> 16
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 539
Gln Arg Lys Thr Val Lys Cys Phe Asn Cys Gly Lys Glu Gly His Ile
                     10
<210> 540
<211> 9
<212> PRT
<213> Chlamydia trachomatis
<400> 540
Gln Arg Leu Gly Gly Gly Gly Lys
<210> 541
<211> 9
<212> PRT
<213> Escherichia coli
<400> 541
Gln Arg Leu Lys Glu Ala Ala Glu Lys
1 5
<210> 542
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens
Gln Arg Pro Gly Phe Gly Tyr Gly Gly
<210> 543
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 543
Gln Arg Val His Ala Ala His Ala Glu Ile Asn
          5 .
<210> 544
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens
```

. . .

<213> Clostridium tetani

96

Gln Arg Tyr Asn Ala Met Arg Ala Ala <210> 545 <211> 9 <212> PRT <213> Homo sapiens <400> 545 Glu Glu Leu Ser Val Leu Glu Val Phe 5 <210> 546 <211> 9 <212> PRT <213> Homo sapiens <400> 546 Gln Arg Tyr Gln Lys Ser Thr Glu Leu 5 <210> 547 <211> 16 <212> PRT <213> Homo sapiens Gln Ser Glu Ala Gly Ser His Thr Ile Gln Arg Met Tyr Gly Cys Asp 10 <210> 548 <211> 16 <212> PRT <213> Homo sapiens <400> 548 Gln Ser Glu Ala Gly Ser His Thr Val Gln Arg Met Tyr Gly Cys Asp <210> 549 <211> 13 <212> PRT <213> Homo sapiens <400> 549 Gln Ser Glu Asp Gly Ser His Thr Ile Gln Ile Met Tyr . 1 5 <210> 550 <211> 14 . <212> PRT

```
<400> 550
Gln Ser Ile Lys Ala Asn Ser Lys Phe Ile Gly Ile Thr Glu
 1 5
<210> 551
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 551
Gln Ser Thr Ser Arg His Lys Lys Leu
<210> 552
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 552
Gln Ser Val His Ala Ala His Ala Glu Ile Asn
 1 5
<210> 553
<211> 25
<212> PRT
<213> Human immunodeficiency virus
<400> 553
Gln Thr Gly Ser Glu Glu Leu Arg Ser Leu Tyr Asn Thr Val Ala Thr
                                  10
Leu Tyr Cys Val His Gln Arg Ile Glu
            20
<210> 554
<211> 9
<212> PRT
<213> Plasmodium falciparum
<400> 554
Gln Thr Asn Phe Lys Ser Leu Leu Arg
1 5
<210> 555
<211> 24
<212> PRT
<213> Rubella virus
<400> 555
Gln Thr Pro Ala Pro Lys Pro Ser Arg Ala Pro Pro Gln Gln Pro Gln
                      10
Pro Pro Arg Met Gln Thr Gly Arg
           20
```

```
<210> 556
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 556
Glu Ala Asp Pro Pro Thr Gly His Ser Tyr
<210> 557
<211> 9
<212> PRT
<213> Epstein Barr virus
Glu Glu Asn Leu Leu Asp Phe Val Arg
<210> 558
<211> 15
<212> PRT
<213> Mus musculus
<400> 558
Gln Thr Gln Gln Ile Arg Leu Gln Ala Glu Ile Phe Gln Ala Arg
            5
                                    10
<210> 559
<211> 20
<212> PRT
<213> Homo sapiens
Gln Thr Thr Lys His Lys Trp Glu Ala Ala His Val Ala Glu Gln Trp
Arg Ala Tyr Leu
            20
<210> 560
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens
Gln Val Cys Glu Arg Ile Pro Thr Ile
<210> 561
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 561
Gln Val Gly Lys Tyr Leu Gly Leu Gly
```

```
<210> 562
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Yersinia sp.
 <400> 562
Gln Val Gly Asn Thr Arg Thr Ile
<210> 563
<211> 11
<212> PRT
<213> Hepatitis B virus
<400> 563
Gln Val Gly Val Gly Ala Phe Gly Pro Arg Leu
<210> 564
<211> 10
<212> PRT
<213> Human immunodeficiency virus
<400> 564
Gln Val Pro Leu Arg Pro His Thr Tyr Lys
                  5
<210> 565
<211> 10
<212> PRT
<213> Human immunodeficiency virus
<400> 565
Gln Val Pro Leu Arg Pro Met Thr Phe Lys
                 5
<210> 566
<211> 10
<212> PRT
<213> Human immunodeficiency virus
<400> 566
Gln Val Pro Leu Arg Pro Met Thr Ser Lys
<210> 567
<211> 10
<212> PRT
<213> Human immunodeficiency virus
<400> 567
Gln Val Pro Leu Arg Pro Met Thr Tyr Lys
                  5
```

```
<210> 568
<211> 10
<212> PRT
<213> Epstein barr virus
<400> 568
Glu Glu Asn Leu Leu Asp Phe Val Arg Phe
<210> 569
<211> 10
<212> PRT
<213> Human immunodeficiency virus
<400> 569
Gln Val Arg Asp Gln Ala Glu His Leu Lys
<210> 570
<211> 13
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 570
Gln Val Val Ala Leu Lys Pro Ala Ile Ala Ala Ala
1 5
<210> 571
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 571
Gln Val Val His Ala Ala His Ala Glu Ile Asn
                5
<210> 572
<211> 15
<212> PRT
<213> Human immunodeficiency virus
Gln Trp Gln Asn Tyr Thr Pro Gly Pro Gly Val Arg Tyr Pro Leu
<210> 573
<211> 14
<212> PRT
<213> Homo sapiens
Gln Tyr Ala Lys Ala Asn Ser Lys Phe Ile Gly Ile Thr Glu
 1
                 5
```

```
<210> 574
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 574
Gln Tyr Asp Ala Ala Val Tyr Lys Leu
<210> 575
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 575
Gln Tyr Asp Asp Ala Gly Tyr Lys Leu
<210> 576
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 576
Gln Tyr Asp Asp Ala Val Ala Lys Leu
<210> 577
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 577
Gln Tyr Asp Asp Ala Val Glu Lys Leu
<210> 578
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 578
Gln Tyr Asp Asp Ala Val Tyr Asp Leu
<210> 579
<211> 20
<212> PRT
<213> Epstein Barr virus
<400> 579
Glu Glu Asn Leu Leu Asp Phe Val Arg Phe Met Gly Val Met Ser Ser
Cys Asn Asn Pro
```

```
<210> 580
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 580
 Gln Tyr Asp Asp Ala Val Tyr Glu Leu
 <210> 581
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 581
 Gln Tyr Asp Asp Ala Val Tyr Phe Leu
                  5
 <210> 582
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 582
 Gln Tyr Asp Asp Ala Val Tyr His Leu
 <210> 583
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 583
 Gln Tyr Asp Asp Ala Val Tyr Lys Phe
 <210> 584
 <211> 9
 <212> PRT
· <213> Homo sapiens
 <400> 584
 Gln Tyr Asp Asp Ala Val Tyr Lys Leu
                 5
  1
 <210> 585
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 585
 Gln Tyr Asp Asp Ala Val Tyr Arg Leu
   1 5
```

```
<210> 586
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 586
Gln Tyr Asp Asp Ala Val Tyr Ser Leu
<210> 587
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 587
Gln Tyr Asp Asp Arg Val Tyr Lys Leu
<210> 588
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 588
Gln Tyr Asp Glu Ala Val Ala Gln Phe
1 5
<210> 589
<211> 11
<212> PRT
<213> Plasmodium falciparum
<400> 589
Gln Tyr Asp Leu Phe Ile Tyr Asn Lys Gln Leu
<210> 590
<211> 16
<212> PRT
<213> Homo sapiens
Glu Glu Asn Leu Arg Phe Asp Ser Asp Val Gly Glu Phe Arg Ala Val
<210> 591
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 591
Gln Tyr Asp Gln Ile Pro Val Glu Ile
                5
```

```
<210> 592
<211> 14
<212> PRT
<213> Clostridium tetani
<400> 592
Gln Tyr Ile Ala Ala Asn Ser Lys Phe Ile Gly Ile Thr Glu
<210> 593
<211> 14
<212> PRT
<213> Clostridium tetani
Gln Tyr Ile Ile Ala Asn Ser Lys Phe Ile Gly Ile Thr Glu
                5
<210> 594
<211> 14
<212> PRT
<213> Clostridium tetani
<400> 594
Gln Tyr Ile Lys Ala Ala Ser Lys Phe Ile Gly Ile Thr Glu
             5
<210> 595
<211> 15
<212> PRT
<213> Clostridium tetani
Gln Tyr Ile Lys Ala Ala Ser Lys Phe Ile Gly Ile Thr Glu Leu
               5
                                   10
<210> 596
<211> 14
<212> PRT
<213> Clostridium tetani
<400> 596
Gln Tyr Ile Lys Ala Leu Ser Lys Phe Ile Gly Ile Thr Glu
        5
<210> 597
<211> 14
<212> PRT
<213> Clostridium tetani
<400> 597
Gln Tyr Ile Lys Ala Asn Ala Lys Phe Ile Gly Ile Thr Glu
```

<210> 598

```
<211> 14
<212> PRT
<213> Clostridium tetani
<400> 598
Gln Tyr Ile Lys Ala Asn Gln Lys Phe Ile Gly Ile Thr Glu
<210> 599
<211> 14
<212> PRT
<213> Clostridium tetani
<400> 599
Gln Tyr Ile Lys Ala Asn Ser Ala Phe Ile Gly Ile Thr Glu
1 . 5
<210> 600
<211> 14
<212> PRT
<213> Clostridium tetani
<400> 600
Gln Tyr Ile Lys Ala Asn Ser Glu Phe Ile Gly Ile Thr Glu
                 5
<210> 601
<211> 16
<212> PRT
<213> Homo sapiens
Glu Glu Asn Val Glu His Asp Ala Glu Glu Asn Val Glu His Asp Ala
                5
                                   10
<210> 602
<211> 13
<212> PRT
<213> Clostridium tetani
<400> 602
Gln Tyr Ile Lys Ala Asn Ser Phe Ile Gly Ile Thr Glu
              5
<210> 603
<211> 14
<212> PRT
<213> Clostridium tetani
Gln Tyr Ile Lys Ala Asn Ser Lys Ala Ile Gly Ile Thr Glu
                                    10
<210> 604
```

<211> 14

```
<212> PRT
<213> Clostridium tetani
<400> 604
Gln Tyr Ile Lys Ala Asn Ser Lys Glu Ile Gly Ile Thr Glu
<210> 605
<211> 14
<212> PRT
<213> Clostridium tetani
<400> 605
Gln Tyr Ile Lys Ala Asn Ser Lys Phe Ala Gly Ile Thr Glu
                                  10
<210> 606
<211> 14
<212> PRT
<213> Clostridium tetani
<400> 606
Gln Tyr Ile Lys Ala Asn Ser Lys Phe Ile Ala Ile Thr Glu
            5
<210> 607
<211> 14
<212> PRT
<213> Clostridium tetani
<400> 607
Gln Tyr Ile Lys Ala Asn Ser Lys Phe Ile Gly Ala Thr Glu
<210> 608
<211> 12
<212> PRT
<213> Clostridium tetani
<400> 608
Gln Tyr Ile Lys Ala Asn Ser Lys Phe Ile Gly Ile
<210> 609
<211> 14
<212> PRT
<213> Clostridium tetani
<400> 609
Gln Tyr Ile Lys Ala Asn Ser Lys Phe Ile Gly Ile Ala Glu
1 5
<210> 610
<211> 14
```

<212> PRT

```
<213> Clostridium tetani
<400> 610
Gln Tyr Ile Lys Ala Asn Ser Lys Phe Ile Gly Ile Phe Glu
               5
<210> 611
<211> 14
<212> PRT
<213> Clostridium tetani
<400> 611
Gln Tyr Ile Lys Ala Asn Ser Lys Phe Ile Gly Ile Lys Glu
      5 10
<210> 612
<211> 11
<212> PRT
<213> Mus musculus
<400> 612
Glu Glu Gln Thr Gln Gln Ile Arg Leu Gln Ala
<210> 613
<211> 14
<212> PRT
<213> Clostridium tetani
<400> 613
Gln Tyr Ile Lys Ala Asn Ser Lys Phe Ile Gly Ile Ser Glu
         5
<210> 614
<211> 13
<212> PRT
<213> Clostridium tetani
Gln Tyr Ile Lys Ala Asn Ser Lys Phe Ile Gly Ile Thr
           5
<210> 615
<211> 14
<212> PRT
<213> Clostridium tetani
Gln Tyr Ile Lys Ala Asn Ser Lys Phe Ile Gly Ile Thr Ala
             5
<210> 616
<211> 14
<212> PRT
<213> Clostridium tetani
```

```
Gln Tyr Ile Lys Ala Asn Ser Lys Phe Ile Gly Ile Thr Asp
                  5
<210> 617
<211> 14
<212> PRT
<213> Clostridium tetani
Gln Tyr Ile Lys Ala Asn Ser Lys Phe Ile Gly Ile Thr Glu
                5
<210> 618
<211> 15
<212> PRT
<213> Clostridium tetani
<400> 618
Gln Tyr Ile Lys Ala Asn Ser Lys Phe Ile Gly Ile Thr Glu Leu
 1 5
<210> 619
<211> 17
<212> PRT
<213> Clostridium tetani
<400> 619
Gln Tyr Ile Lys Ala Asn Ser Lys Phe Ile Gly Ile Thr Glu Leu Lys
                 5
                                    10
Lys
<210> 620
<211> 19
<212> PRT
<213> Clostridium tetani
Gln Tyr Ile Lys Ala Asn Ser Lys Phe Ile Gly Ile Thr Glu Leu Lys
                 5
Lys Leu Glu
<210> 621
<211> 14
<212> PRT
<213> Clostridium tetani
<400> 621
Gln Tyr Ile Lys Ala Asn Ser Lys Phe Ile Gly Ile Thr Lys
                 5
```

```
<210> 622
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Clostridium tetani
<400> 622
Gln Tyr Ile Lys Ala Asn Ser Lys Phe Ile Gly Ile Thr Lys
 1 5
<210> 623
<211> 13
<212> PRT
<213> Mus musculus
<400> 623
Glu Glu Gln Thr Gln Gln Ile Arg Leu Gln Ala Glu Ile
                 5
<210> 624
<211> 14
<212> PRT
<213> Clostridium tetani
<400> 624
Gln Tyr Ile Lys Ala Asn Ser Lys Phe Ile Gly Ile Thr Val
                             10
<210> 625
<211> 14
<212> PRT
<213> Clostridium tetani
<400> 625
Gln Tyr Ile Lys Ala Asn Ser Lys Phe Ile Gly Lys Thr Glu
               5
<210> 626
<211> 14
<212> PRT
<213> Clostridium tetani
<400> 626
Gln Tyr Ile Lys Ala Asn Ser Lys Phe Ile Gly Leu Thr Glu
                5
<210> 627
<211> 14
<212> PRT
<213> Clostridium tetani
<400> 627
Gln Tyr Ile Lys Ala Asn Ser Lys Phe Ile Gly Gln Thr Glu
```

```
<210> 628
<211> 14
<212> PRT
<213> Clostridium tetani
<400> 628
Gln Tyr Ile Lys Ala Asn Ser Lys Phe Ile Gln Ile Thr Glu
                  5
<210> 629
<211> 14
<212> PRT
<213> Clostridium tetani
Gln Tyr Ile Lys Ala Asn Ser Lys Phe Ile Gln Ile Thr Glu
            · 5 ·
<210> 630
<211> 14
<212> PRT
<213> Clostridium tetani
Gln Tyr Ile Lys Ala Asn Ser Lys Phe Ile Tyr Ile Thr Glu
                5
<210> 631
<211> 14
<212> PRT
<213> Clostridium tetani
<400> 631
Gln Tyr Ile Lys Ala Asn Ser Lys Phe Lys Gly Ile Thr Glu
<210> 632
<211> 14
<212> PRT
<213> Clostridium tetani
<400> 632
Gln Tyr Ile Lys Ala Asn Ser Lys Phe Gln Gly Ile Thr Glu
<210> 633
<211> 14
<212> PRT
<213> Clostridium tetani
<400> 633
Gln Tyr Ile Lys Ala Asn Ser Lys Phe Val Gly Ile Thr Glu
                 5
```

<210> 634

```
<211> 14
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <400> 634
 Glu Glu Gln Thr Gln Gln Ile Arg Leu Gln Ala Glu Ile Phe
 <210> 635
 <211> 14
 <212> PRT
<213> Clostridium tetani
 <400> 635
Gln Tyr Ile Lys Ala Asn Ser Lys Ser Ile Gly Ile Thr Glu
                  5
<210> 636
<211> 14
<212> PRT
<213> Clostridium tetani
<400> 636
Gln Tyr Ile Lys Ala Asn Ser Lys Tyr Ile Gly Ile Thr Glu
<210> 637
<211> 14
<212> PRT
<213> Clostridium tetani
Gln Tyr Ile Lys Ala Asn Ser Arg Phe Ile Gly Ile Thr Glu
<210> 638
<211> 14
<212> PRT
<213> Clostridium tetani
Gln Tyr Ile Lys Ala Asn Ser Ser Phe Ile Gly Ile Thr Glu
                 5
<210> 639
<211> 14
<212> PRT
<213> Clostridium tetani
<400> 639
Gln Tyr Ile Lys Ala Asn Tyr Lys Phe Ile Gly Ile Thr Glu
<210> 640
<211> 14
```

```
<212> PRT
<213> Clostridium tetani
Gln Tyr Ile Lys Ala Gln Ser Lys Phe Ile Gly Ile Thr Glu
                5
<210> 641
<211> 14
<212> PRT
<213> Clostridium tetani
Gln Tyr Ile Lys Phe Asn Ser Lys Phe Ile Gly Ile Thr Glu
                5
<210> 642
<211> 14
<212> PRT
<213> Clostridium tetani
<400> 642
Gln Tyr Ile Lys Lys Asn Ser Lys Phe Ile Gly Ile Thr Glu
              5
<210> 643
<211> 14
<212> PRT
<213> Clostridium tetani
<400> 643
Gln Tyr Ile Lys Ser Asn Ser Lys Phe Ile Gly Ile Thr Glu
                                    10
<210> 644
<211> 14
<212> PRT
<213> Clostridium tetani
<400> 644
Gln Tyr Ile Arg Ala Asn Ser Lys Phe Ile Gly Ile Thr Glu
<210> 645
<211> 15
<212> PRT
<213> Mus musculus
<400> 645
Glu Glu Gln Thr Gln Gln Ile Arg Leu Gln Ala Glu Ile Phe Gln
1 5 .
<210> 646
<211> 14
```

<212> PRT

```
<213> Clostridium tetani
<400> 646
Gln Tyr Ile Ser Ala Asn Ser Lys Phe Ile Gly Ile Thr Glu
                5
<210> 647
<211> 14
<212> PRT
<213> Clostridium tetani
<400> 647
Gln Tyr Lys Lys Ala Asn Ser Lys Phe Ile Gly Ile Thr Glu
               5
<210> 648
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 648
Gln Tyr Leu Ala Gly Leu Ser Thr Leu
 1 5
<210> 649
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 649
Gln Tyr Leu Ala Leu Ala Ala Leu Ile
1
<210> 650
<211> 9
<212> PRT
<213> Plasmodium falciparum
<400> 650
Gln Tyr Leu Lys Lys Ile Lys Asn Ser
<210> 651
<211> 20
<212> PRT
<213> Plasmodium falciparum
Gln Tyr Leu Lys Lys Ile Lys Asn Ser Ile Ser Thr Glu Trp Ser Pro
Cys Ser Val Thr
            20
```

<210> 652

```
<211> 10
<212> PRT
<213> Plasmodium falciparum
<400> 652
Gln Tyr Leu Lys Lys Ile Lys Asn Ser Leu
       5
<210> 653
<211> 13
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 653
Gln Tyr Met Arg Ala Asp Gln Ala Ala Gly Gly Leu Arg
 1 5
<210> 654
<211> 10
<212> PRT
<213> Human papillomavirus
<400> 654
Gln Tyr Asn Lys Pro Leu Cys Asp Asp Leu
                5
                                    10
<210> 655
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens
Gln Tyr Asn Val Leu Pro Gln Gly Trp
                5
<210> 656
<211> 17
<212> PRT
<213> Mus musculus
<400> 656
Glu Glu Gln Thr Gln Gln Ile Arg Leu Gln Ala Glu Ile Phe Gln Ala
 1
Arg
<210> 657
<211> 14
<212> PRT
<213> Clostridium tetani
<400> 657
Gln Tyr Gln Lys Ala Asn Ser Lys Phe Ile Gly Ile Thr Glu
                 5
```

```
<210> 658
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 658
Gln Tyr Arg Arg Ala Leu Asp Leu Val Ala Ala
 1 5
<210> 659
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 659
Gln Tyr Val His Ala Ala His Ala Glu Ile Asn
1 5 10
<210> 660
<211> 14
<212> PRT
<213> Clostridium tetani
<400> 660
Gln Tyr Val Lys Ala Asn Ser Lys Phe Ile Gly Ile Thr Glu
1 5
                     10
<210> 661
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 661
Gln Tyr Val Lys Gln Asn Thr Leu Lys Leu
          5
<210> 662
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 662
Glu Ala Asp Pro Thr Ala His Ser Tyr
        5
<210> 663
<211> 15
<212> PRT
<213> Human immunodeficiency virus
Glu Glu Ser Gln Asn Gln Gln Glu Lys Asn Glu Gln Glu Leu Leu
              5
```

<210> 670

```
<210> 664
<211> 8
<212> PRT
<213> Influenza virus
<400> 664
Glu Glu Ser Thr Gly Asn Leu Ile
           5 .
<210> 665
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 665
Glu Glu Val Asp Met Thr Pro Ala Asp Ala Leu Asp Asp Phe Asp
          5 . 10
<210> 666
<211> 11
<212> PRT
<213> Human immunodeficiency virus
<400> 666
Glu Glu Val Gly Phe Pro Val Arg Pro Gln Val
               5
<210> 667
<211> 15
<212> PRT
<213> Human immunodeficiency virus
<400> 667
Glu Phe Phe Tyr Cys Asn Thr Thr Gln Leu Phe Asn Asn Thr Trp
<210> 668
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 668
Glu Phe Ile Ser Glu Ala Ile Ile His Val Leu
1 5
<210> 669
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 669
Glu Phe Gln Ala Ala Ile Ser Arg Lys
1 5
```

```
<211> 8
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 670
Glu Phe Val Asn Thr Pro Pro Leu
 1 5
 <210> 671
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 671
Glu Phe Trp Glu Phe Asp Leu Pro Gly Ile Lys Ala
 1 5
 <210> 672
 <211> 8
 <212> PRT
<213> Influenza virus
<400> 672
Glu Gly Ala Ile Val Gly Glu Ile
 1 . 5
<210> 673
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 673
Glu Ala Asp Pro Thr Gly Ala Ser Tyr
<210> 674
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens
Glu Gly Phe Ser Tyr Thr Asp Ala Asn Lys Asn Lys Gly Ile Val
<210> 675
<211> 8
<212> PRT
<213> Influenza A virus
<400> 675
Glu Gly Gly Trp Thr Gly Met Ile
<210> 676
<211> 12
```

```
<212> PRT
<213> Influenza virus
<400> 676
Glu Gly Ile Leu Gly Phe Val Phe Thr Leu Thr Val
<210> 677
<211> 17
<212> PRT
<213> Plasmodium malariae
<400> 677
Glu Gly Lys Ile Ala Lys Met Glu Lys Ala Ser Ser Val Phe Asn Val
                  5
Val
<210> 678
<211> 13
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 678
Glu Gly Met Arg Phe Asp Lys Gly Tyr Ile Ser Gly Tyr
                 5
                                     10
<210> 679
<211> 20
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 679
Glu Gly Gln Leu Val Ser Ile His Ser Pro Glu Glu Gln Asp Phe Leu
                                     10
Thr Lys His Ala
            20
<210> 680
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 680
Glu Gly Gln Arg Pro Gly Phe Gly Tyr
<210> 681
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 681
Glu His Ala Gly Val Ile Ser Val Leu
```

```
5
  1
<210> 682
<211> 23
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 682
Glu His His Ile Phe Leu Gly Ala Thr Asn Tyr Ile Tyr Val Leu Asn
                5
Glu Glu Asp Leu Gln Lys Val
            20
<210> 683
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 683
Glu His Pro Ser Leu Gln Ser Pro Ile Thr Val Glu Trp Arg Leu Leu
1 5
His
<210> 684
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 684
Glu Ala Asp Pro Thr Gly His Ala Tyr
1
          5
<210> 685
<211> 15
<212> PRT
<213> Mycobacterium tuberculosis
<400> 685
Glu His Arg Val Lys Arg Gly Leu Thr Val Ala Val Ala Gly Ala
               5
<210> 686
<211> 13
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 686
Glu Ile Ala Tyr Asp Ile Cys Arg Arg Asn Leu Asp Ile
<210> 687
```

<211> 17

```
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 687
Glu Ile Ala Tyr Asp Ile Cys Arg Arg Asn Leu Asp Ile Glu Arg Pro
                                     10
Thr
<210> 688
<211> 17
<212> PRT
<213> Human immunodeficiency virus type 1
Glu Ile Cys Thr Glu Met Glu Lys Glu Gly Lys Ile Ser Lys Ile Gly
Pro
<210> 689
<211> 9
<212> PRT
<213> Human papillomavirus type 16
<400> 689
Glu Ile Asp Gly Pro Ala Gly Gln Ala
<210> 690
<211> 16
<212> PRT
<213> Human immunodeficiency virus
<400> 690
Glu Ile Asp Asn Tyr Thr Asn Thr Ile Tyr Thr Leu Leu Glu Glu Cys
                 5
<210> 691
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 691
Glu Ile Lys Ala Asn Ser Lys Phe Ile Gly
1 5
<210> 692
<211> 9
<212> PRT
<213> Human immunodeficiency virus
<400> 692
Glu Ile Lys Asp Thr Lys Glu Ala Leu
```

```
1
<210> 693
<211> 15
<212> PRT
<213> Human immunodeficiency virus
<400> 693
Glu Ile Lys Asp Thr Lys Glu Ala Leu Asp Lys Ile Glu Glu Glu
<210> 694
<211> 16
<212> PRT
<213> Human immunodeficiency virus
<400> 694
Glu Ile Lys Ile Leu Asn Ile Phe Gly Val Ile Lys Gly Phe Val Glu
                  5
                                     10
<210> 695
<211> 25
<212> PRT
<213> Human immunodeficiency virus
<223> Xaa = Lys branchée avec un résidu Palm-NH2
<400> 695
Glu Trp Arg Phe Asp Ser Arg Leu Ala Phe His His Val Ala Arg Glu
```

His Pro Glu Tyr Phe Asn Lys Asn Xaa 20

This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning Operations and is not part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☑ BLACK BORDERS
☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
☐ FADED TEXT OR DRAWING
☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
□ other:

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.